

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA**

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Fabiano Klaus

**Insuficiência Renal Aguda em
Pós-Operatório Imediato de
Pacientes Submetidos a
Transplante Hepático**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2013

Fabiano Klaus

Insuficiência Renal Aguda em Pós-Operatório Imediato de Pacientes Submetidos a Transplante Hepático

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Elizete Keitel

Porto Alegre

2013

Agradecimentos

Inicialmente à orientadora, Profa. Dra. Elizete Keitel, pelo incentivo, orientação e auxílio no desenvolvimento deste projeto.

À minha família, especialmente à minha esposa Denise, pela compreensão, ao pequeno João Pedro e aos meus pais.

Aos médicos do Serviço de Nefrologia, em especial ao Dr. João Carlos Goldani pelas conversas e sugestões, ao serviço de Transplante Hepático da equipe do Dr. Guido Cantisani, aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, à equipe de Pesquisa Clínica em Transplante Renal da Santa Casa, ao acadêmico de medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre Leonardo Carvalho, enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para este projeto.

Sumário

1. Introdução	11
1.1 Insuficiência Renal Aguda	11
1.1.1 Definição	11
1.1.2 Aspectos Históricos	13
1.1.3 Diagnóstico e Classificação	15
1.1.4 Causas	18
1.1.5 Fatores de Risco	19
1.1.6 Epidemiologia	20
1.1.6.1 Estudos Populacionais	20
1.1.6.2 Dados em Internações Hospitalares	21
1.1.6.3 Dados em UTI	22
1.1.7 Tratamento	24
1.1.8 Mortalidade	26
1.1.9 Fatores Prognósticos	27
1.2 Aspectos históricos do transplante hepático	28
1.3 Insuficiência renal aguda pós-transplante hepático	31
1.3.1 Definição e Diagnóstico	32
1.3.2 Incidência	34
1.3.3 Fatores de Risco	35
1.3.4 Prevenção	37
1.3.5 Mortalidade	38
1.4 Referências Bibliográficas	40

2. Objetivos	47
3. Artigo científico redigido em inglês	48
4. Considerações finais	77
5. Anexos	78

Lista de abreviaturas utilizadas

AKI : *“Acute Kidney Injury”*

AKIN: *“Acute Kidney Injury Network”*

APACHE II: *“Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II”*

ARAI: Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II

ATN: *“Acute Tubular Necrosis”*

BT: Bilirrubina Total

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CRRT: *“Continuous Renal Replacement Therapy”*

DCE: Depuração de Creatinina Endógena (correspondente a GFR na língua Inglesa)

DM: Diabetes Mellitus

DP: Diálise Peritoneal

DMOS: Disfunções de Múltiplos Órgãos e Sistemas

DRC: Doença Renal Crônica

EQU: Exame Qualitativo de Urina

GFR: *“Glomerular Filtration Rate”*

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HD: Hemodiálise

HDVVC: Hemodiálise Veno-Venosa Contínua

iECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-18: Interleucina 18

IMC: Índice de Massa Corporal

INR: *“International Normalized Ratio”*

IRA: Insuficiência Renal Aguda

KDIGO: *“Kidney Disease Improving Global Outcomes”*

KIM 1: *“Kidney Injury Molecule-1”*

MDRD: *“Modification of Diet in Renal Disease”*

MELD Escore: *“Mayo End Liver Disease Scores”*

NAG: N-acetyl-b-glucosaminidase

N-GAL: Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos

NIH: *“National Institute of Health”*

NTA: Necrose Tubular Aguda

OLT: *“Orthotopic Liver Transplantation”*

OR: *“Odds Ratio”*

PO: Pós-Operatório

RA: Rejeição Aguda

RIFLE: *“Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease”*

RRT: *“Renal Replacement Therapy”*

RNI: Razão de Normalização Internacional

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

SOFA: *“Sepsis-related Organ Failure Assessment”*

SPSS: *“Statistical Software Package”*

TRS: Terapia Renal Substitutiva

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VHB: Vírus Hepatite B

VHC: Vírus Hepatite C

Resumo da Dissertação

Introdução: A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma complicação frequente no pós-operatório dos pacientes submetidos ao transplante hepático, associada a maior mortalidade.

Objetivos: Determinar a incidência de IRA no período inicial do transplante hepático, fatores de risco e mortalidade em nosso serviço.

Pacientes e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, revisados os prontuários médicos dos pacientes submetidos a transplante hepático entre Abril de 2008 a Abril de 2011. Os critérios de exclusão de pacientes foram depuração de creatinina endógena calculada (DCE) menor que 60 mL/min/1,73m², IRA ou necessidade de hemodiálise no período pré-operatório. IRA foi definida como um aumento maior ou igual a 50% da creatinina sérica em relação ao exame pré-operatório durante a internação hospitalar. Os critérios de alocação de órgãos para transplante hepático foram baseados no cálculo do MELD.

Resultados: Foram incluídos 113 pacientes com idade média de 55 anos e 69% do sexo masculino. A creatinina média no período pré-operatório foi de 0,9 mg/dL, DCE calculada média de 82,76 mL/min/1,73m² e a média do MELD calculado foi 13. Sorologia para hepatite C estava presente em 70,8%, hepatite B em 11,5%, carcinoma hepatocelular em 75,2% e associação com uso de álcool em 31,9% dos pacientes. A incidência de IRA no período foi de 56,6% (64 pacientes), destes, 22 pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva. Os fatores de risco encontrados foram menor nível de hemoglobina (p=0,01) e

albumina sérica ($p<0,01$), maior nível de bilirrubina ($p=0,03$), maior escore de MELD calculado ($p<0,01$), uso de diurético ($p<0,01$) e presença de proteína no exame de urina ($p<0,01$). Após análise multivariada, o uso de diurético e o MELD calculado permaneceram como fatores de risco independentes para IRA e o uso de diurético permaneceu como fator de risco independente para necessidade de terapia renal substitutiva. Os pacientes que apresentaram IRA necessitaram maior tempo de internação em unidade de terapia intensiva ($p=0,02$) e hospitalar ($p<0,01$) e apresentaram maior nível de creatinina sérica na alta hospitalar ($p<0,01$) e um ano após o transplante ($p<0,01$). A mortalidade hospitalar no grupo que desenvolveu IRA foi 25,0%, e entre os pacientes que não apresentaram foi 6,5% [OR: 5,11 (1,39-18,7); $p<0,01$]. Entre os pacientes que necessitaram hemodiálise a mortalidade hospitalar foi 54,5% (12/22 pacientes) comparada a 7,7% (7/91 pacientes) entre os demais pacientes do estudo [OR 14,40 (4,60 – 45,00); $p<0,01$].

Conclusão: Este estudo demonstra a alta incidência de IRA em pacientes submetidos ao transplante hepático e maior mortalidade entre os pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva.

Palavras-chave: Insuficiência renal aguda, transplante hepático, terapia renal substitutiva.

1. Introdução

1.1 Insuficiência Renal Aguda

A Insuficiência Renal Aguda (IRA), tanto em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) como em unidades de internação hospitalar geral, é uma complicação grave e frequente. Seu diagnóstico é realizado através da avaliação dos níveis séricos de creatinina e da avaliação do débito urinário. Normalmente é secundária à doença que motivou a internação, como septicemia e choque secundário, complicação de internações clínicas diversas, complicações cirúrgicas ou em pacientes poli traumatizados e exposição a agentes nefrotóxicos como drogas e contrastes. Apresenta alguns fatores de risco bem estabelecidos. Muitas vezes requer tratamento através de técnicas de terapia renal substitutiva (TRS) como a hemodiálise, hemofiltração e diálise peritoneal. O desenvolvimento dessa complicação é um fator de risco independente para aumento de morbidade e mortalidade, além de prolongar tempo de hospitalização e aumentar custos da internação hospitalar.

1.1.1 Definição

A IRA, classicamente, é caracterizada por uma rápida redução na taxa de filtração glomerular com consequente retenção de compostos nitrogenados e, geralmente, acompanhada por redução do débito urinário, levando a

comprometimento da compensação metabólica e hidroeletrolítica do organismo. Várias definições para IRA foram propostas, utilizando diferentes critérios diagnósticos baseados em alterações da creatinina e da ureia sérica, do volume de urina ou a necessidade de diálise. Esta ampla variedade de definições dificulta a comparação de resultados entre estudos e populações (Bellomo e cols., 2001).

Na última década, em esforço para unificar a definição e os critérios diagnósticos de IRA, foram realizadas duas conferências de consenso, organizadas por sociedades de nefrologia e de terapia intensiva, que indicaram a associação de pequenas elevações dos níveis séricos de creatinina com redução do volume urinário, conhecidas como critérios de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Renal Disease*) e AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) como métodos para definir e graduar a doença (Bellomo e cols., 2004; Metha e cols., 2007). O termo proposto para definir a doença foi “*Acute Kidney Injury*” (AKI) em substituição ao antigo “*Acute Renal Failure*” (ARF). Essa denominação foi utilizada com a finalidade de englobar todo o espectro da síndrome, desde a mínima alteração na função renal até a necessidade de tratamento de substituição da função renal (Bellomo e cols., 2004; Metha e cols., 2007).

Na tradução para a língua portuguesa, entretanto, o termo ainda é motivo de discussões, sendo proposto: lesão renal aguda ou injúria renal aguda. O uso do termo clássico, insuficiência renal aguda (IRA), ainda parece adequado frente às alternativas propostas.

1.1.2 Aspectos Históricos

Historicamente, o diagnóstico de IRA é baseado na presença ou ausência de débito urinário e em alterações do nível sérico de creatinina.

Galeno, no século II d.C., realizava o diagnóstico da doença através do exame físico onde avaliava a presença ou ausência de urina pela palpação da bexiga (Eknoyan, 1989). No século XVIII, *Giovanni B Morgagni*, anatomista e patologista, realizou a primeira classificação da doença baseada em conhecimento de anatomia, utilizando o termo “ischuria” (renal, ureteral, vesical ou uretral), descrito por *William Heberden* em 1802 (Eknoyan, 2002).

No final do século XIX, com o auxílio de conhecimentos de patologia microscópica, a doença passou a ser denominada “doença aguda de *Bright’s*”, com o reconhecimento de alterações agudas em células epiteliais tubulares e era descrita como “degeneração parenquimatosa aguda” (Eknoyan, 2002).

A creatinina, por sua vez, é conhecida desde o século XIX, através dos estudos em fadiga muscular que levaram ao conhecimento da mesma como um produto do metabolismo da creatina. A determinação da depuração da creatinina e da ureia, assim como a creatinina sérica, foram extensamente estudados e relatados no início do século XX, até surgirem evidências de que poderiam ser utilizadas como marcadores de função renal através da estimativa da taxa de filtração glomerular (Steinitz e Türkand, 1940). A produção e liberação de creatinina pelo músculo é constante, com valores maiores em homens que em mulheres, e pode sofrer alterações por ingestão excessiva de proteínas, destruição muscular intensa ou por ação de algumas drogas (trimetropima, cimetidina, probenecida, diuréticos poupadores de

potássio). A excreção da creatinina é exclusivamente renal, ela é livremente filtrada, não reabsorvida e pouco secretada pelos túbulos renais, sendo um bom marcador de filtração glomerular e consequentemente de função renal. Qualquer redução da filtração glomerular reduz a excreção de creatinina, sendo, portanto, um bom marcador de nefropatia crônica. Em insuficiência renal aguda, por ser marcador de função renal e não de lesão celular renal, a creatinina sérica eleva-se tardiamente após a lesão estar estabelecida e o paciente apresentar perda de função renal secundária, mas a dosagem da creatinina sérica é o exame laboratorial que define o diagnóstico da doença.

O período das guerras mundiais trouxe avanços no conhecimento dos casos de IRA, conhecido como avanços da “medicina militar”. Nessa época iniciaram descrições do acúmulo de ureia e resíduos nitrogenados, quadros de choque e oligúria associados a traumas (Eknoyan, 2008), assim como os relatos minuciosos de *Bywaters* e *Beall* de 1941, conhecidos como “*Crush Syndrome*”, acompanhavam alterações clínicas (diurese, pressão arterial, sangramentos) e laboratoriais dos pacientes, demonstrando a evolução até o desenvolvimento da insuficiência renal aguda (Bywaters e Beall, 1941).

Nos anos 1950 ocorreram significativos acréscimos no conhecimento e tratamento da IRA. *Homer W Smith* utilizou o termo “*acute renal failure*” para descrevê-la, *William J Kolff* produziu o “rim artificial”, *John P Merrill* descreveu o curso clínico e *George E Schereiner* o tratamento da IRA (Srisawat e cols., 2010).

O rápido conhecimento das diversas apresentações da patologia, assim como das técnicas de substituição de função renal, levou a muitas definições e classificações da doença posteriormente.

1.1.3 Diagnóstico e Classificação

Recentemente, num esforço em unificar os critérios diagnósticos para IRA, foram realizados dois consensos, o RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Renal Disease*) (Tabela 1), realizado em Vicenza na Itália e publicado em 2004, e o AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) (Tabela 2), realizado em Amsterdam na Holanda e publicado em 2007, que revisaram os critérios e propuseram pequenas modificações (Bellomo e cols., 2004; Mehta e cols., 2007). Esses consensos indicaram a associação de pequenas elevações dos níveis séricos de creatinina e a redução de débito urinário como métodos diagnósticos, com vistas à classificação e estadiamento da IRA.

Os critérios diagnósticos estabelecidos por estes consensos foram uma redução abrupta da função renal (48h), com aumento absoluto da creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL, ou uma porcentagem de aumento maior ou igual a 50%, ou ainda, uma redução do volume de urina a um valor menor que 0,5 mL/Kg/h por 6h.

A classificação pelo método de RIFLE ainda contempla os estágios de perda de função renal – “*Loss*” (insuficiência renal sustentada por mais de 28 dias) e doença renal em estágio final – “*End Stage*” (necessidade permanente de terapia renal substitutiva em paciente com insuficiência renal aguda prolongada) (Bellomo e cols., 2004).

Tabela 1 – Classificação da IRA – Consenso RIFLE

	Creatinina sérica (mg/dL)	Débito Urinário (mL)
Estágio R (<i>Risk</i>)	Aumento de 50% da creatinina sérica basal ou redução de 25% na TFG	<0,5 mL/Kg/h por 6 h
Estágio I (<i>Injury</i>)	Aumento de 2x da creatinina sérica basal ou redução de 50% na TFG	<0,5 mL/Kg/h por 12h
Estágio F (<i>Failure</i>)	Aumento de 3x ou mais na creatinina sérica basal ou redução de 75% na TFG	<0,3 mL/Kg/h por 24h ou anúria por 12h

(Bellomo e cols., 2004)

Tabela 2 – Classificação da IRA – Consenso AKIN

	Creatinina sérica (mg/dL)	Débito Urinário (mL)
Estágio I	Aumento na creatinina sérica de 0,3 mg/dL ou 1,5 - 2x o valor basal	<0,5 mL/Kg/h por 6h
Estágio II	Aumento de 2 - 3x da creatinina sérica basal	<0,5 mL/Kg/h por 12h
Estágio III	Aumento > 3x da creatinina sérica basal ou creatinina sérica > 4,0 mg/dL ou necessidade de diálise	<0,3 mL/Kg/h por 24h ou anúria por 12h

(Metha e cols., 2007)

Novos biomarcadores séricos e urinários estão sendo estudados para a realização do diagnóstico mais precoce de lesão celular renal aguda buscando antecipar possíveis tratamentos. Entre aqueles com maior interesse científico estão a N-acetyl-b-glucosaminidase (NAG), molécula de lesão renal (KIM 1), interleucina 18 (IL-18) e a lipocalina associada gelatinase de neutrófilos (NGAL) (Vaidya e cols., 2008). Esses biomarcadores ainda estão em fase de estudos com perspectiva de, em breve, serem métodos auxiliares na prática clínica.

Exames de imagem são, eventualmente, necessários para a determinação da causa da doença renal. A avaliação estrutural renal (tamanho, forma e número) ajuda a diferenciar lesões agudas de casos de nefropatia crônica, assim como podem ser auxiliares no diagnóstico de doenças renovasculares e uropatia obstrutiva (Diretrizes da SBN, 2007). Na avaliação deste grupo de pacientes devem-se buscar alternativas e evitar o uso de contrastes pelos potenciais efeitos nefrotóxicos (contrastes iodados) e risco de dermatofibrose nefrogênica progressiva (gadolíneo) (KDIGO, 2012).

A biopsia renal, um exame invasivo, pode ser indicada em casos selecionados como na glomerulonefrite aguda e rapidamente progressiva, vasculites, suspeita de nefrite intersticial, quadro de causa desconhecida e apresentação atípica ou prolongada, suspeita de necrose cortical (Diretrizes da SBN, 2007), considerando riscos do procedimento invasivo e benefícios de possíveis alterações do tratamento e modificação da evolução.

1.1.4 Causas

As causas de IRA são divididas anatomicamente em pré-renal, renal e pós-renal (Diretrizes da SBN, 2007).

As causas pré-renais de IRA são secundárias à redução do fluxo sanguíneo renal e consequentemente da perfusão do órgão. Condições clínicas que levem à hipotensão arterial, como hipovolemia (desidratação, pancreatite aguda, queimaduras) e choque hemorrágico podem ser tratadas agressivamente com expansão de volume (cristalóide, colóide ou transfusões sanguíneas) em fases iniciais, com o objetivo de evitar a evolução para necrose tubular aguda e necessidade de diálise (KDIGO, 2012). Quadros de insuficiência cardíaca congestiva grave e hepatopatia avançada com cirrose podem estabelecer estados de hipoperfusão renal crônica, por baixo débito cardíaco ou vasodilatação esplâncnica, determinando perda de função renal e, frequentemente, necessidade de terapia renal substitutiva (Hartleb e cols., 2012; Ronco e cols., 2012).

As causas renais de IRA ocasionam lesão estrutural no órgão. Podem ser de causa vascular (oclusão arterial ou trombose venosa), glomerular (necrose cortical, vasculites e glomerulonefrites), tubular (necrose tubular aguda isquêmica, tóxica endógena - rabdomiólise, mioglobina, bilirrubina ou proteínas de cadeias leves, ou exógena - drogas e contraste), túbulo-intersticial (nefrite túbulo-intersticial aguda por drogas), infecciosas, ou obstrução tubular por cilindros e cristais (Fervenza e cols., 2004). A NTA é a principal causa de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva, normalmente de

etiologia isquêmica secundária à sepse podendo corresponder a mais de 50% dos casos (Uchino e cols., 2005; Bellomo e cols., 2012).

As causas pós-renais decorrem de obstruções do trato urinário, sejam elas ureterais, ureterovesicais ou uretrais baixas, secundárias à litíase renal, sangramentos e coágulos, traumas, tumores do trato urinário ou que determinem compressão extrínseca e fibrose retroperitoneal (Diretrizes da SBN, 2007). Necessitam manejo rápido para desobstrução do trato urinário, por procedimento cirúrgico, endoscópico ou percutâneo.

1.1.5 Fatores de risco

Algumas situações clínicas já estão bem estabelecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, assim como condições predisponentes, devendo ser identificados para auxiliar no acompanhamento clínico e prevenção da doença.

Quadros clínicos de desidratação ou depleção de volume, idade avançada, cor negra, doenças crônicas pré-existentes (renal, hepática, cardíaca, pulmonar, diabetes mellitus, neoplasia e anemia) em pacientes com quadros de sepse, maior severidade em escores de gravidade de doença como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) e SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), instabilidade hemodinâmica com choque, necessidade de ventilação mecânica, trauma, cirurgia cardíaca (especialmente com circulação extra-corpórea), cirurgia não cardíaca maior, necessidade de uso de drogas nefrotóxicas e contrastes, associam-se com maior incidência de

IRA (KDIGO, 2012; Kellum e cols., 2010; Abelha e cols., 2009, Liangos e cols., 2006).

Revisões dos dados de internações hospitalares nos Estados Unidos demonstraram que os pacientes com diagnóstico de insuficiência renal aguda e que necessitaram diálise apresentavam média de idade mais avançada (63,4 anos x 47,6 anos), sexo masculino (57,3%), cor negra, diagnóstico de sepse, insuficiência cardíaca associada, e necessidade de suporte ventilatório (Hsu e cols., 2013; Liangos e cols., 2006).

1.1.6 Epidemiologia

A incidência de IRA é elevada e tem aumentado nos últimos anos. Estudos apontam dados muito variáveis dependendo dos critérios diagnósticos empregados e a população em estudo (dados epidemiológicos, internações hospitalares gerais e em UTI). As classificações do RIFLE e AKIN buscam uniformizar os critérios diagnósticos e orientar discussões.

1.1.6.1 Estudos populacionais

Estudo epidemiológico realizado na Escócia demonstrou uma incidência anual de insuficiência renal aguda de 2147 casos/milhão de habitantes (Alie e cols., 2007). Dados da região de Madrid, na Espanha, na década de 1990, em estudo realizado num período de 9 meses identificou 209 casos/milhão de habitantes (Liaño e cols., 2006).

Dados epidemiológicos com base na população adulta do norte da Califórnia, nos Estados Unidos, entre 1996 e 2003 apontaram incidências crescentes de IRA. Os números mostraram aumento do diagnóstico de insuficiência renal aguda de 3200 casos/milhão de habitantes/ano entre os anos de 1996 e 1997 para mais de 5000 casos/milhão de habitantes/ano entre 2002-2003, tendo como critério diagnóstico o aumento da creatinina sérica basal maior que 0,5 mg/dL. Também foi demonstrado crescimento na necessidade de terapia renal substitutiva, passando de 195 casos/milhão de habitantes/ano entre 1996 e 1997 para 295 casos /milhão de habitantes/ano entre 2002 e 2003 (Hsu e cols., 2007).

1.1.6.2 Dados em internações hospitalares

A Incidência do diagnóstico da doença em internações hospitalares gerais é variável, em geral menor que 10%, mas podendo alcançar valores próximos a 20% (Liangos e cols., 2006; Fang e cols., 2010; Uchino e cols., 2006b).

Estudo que avaliou internações hospitalares, em dados americanos do *National Center for Health Statistics*, demonstrou incidência de IRA em 1,92%. A apresentação de doença renal foi associada com maior tempo de internação hospitalar e mortalidade hospitalar (OR ajustado 4,1), assim como com necessidade de maiores cuidados especializados de saúde após a alta hospitalar e com re-internações mais frequentes (Liangos e cols., 2006). Fang e cols. (2010) verificou em hospital terciário chinês, utilizando critérios AKIN, uma incidência de 3,19%, em uma população de 176.155 pessoas em um

período de 4 anos (Fang e cols., 2010). Outro estudo relatou incidência de até 18% em internações hospitalares (Uchino e cols., 2006b).

A incidência do diagnóstico de insuficiência renal aguda necessitando terapia renal substitutiva está aumentando em torno de 10% ao ano. Em um estudo de revisão de internações hospitalares realizado entre os anos de 2000 e 2009 em uma população americana com mais de 1 milhão de internações, Hsu e cols. (2013) demonstrou que a incidência de pacientes com insuficiência renal aguda que necessitaram de hemodiálise cresceu de 222 casos por milhão de pessoas em 2000 para 533 casos por milhão de pessoas em 2009. O número de hospitalizações que necessitaram hemodiálise passou de 63.000 casos em 2000 para 164.000 casos em 2009 (Hsu e cols., 2013).

1.1.6.3 Dados em unidade de terapia intensiva

Em internações em unidades de terapia intensiva a incidência de IRA é muito maior, em virtude da gravidade dos pacientes atendidos.

Grande parte dos casos é diagnosticada na admissão do paciente em UTI, podendo haver uma prevalência maior que 40% em casos de septicemia (Bagshaw e cols., 2008). Estes casos podem ser precocemente tratados com manejo clínico - hemodinâmico (volume e drogas vasoativas) e da patologia de base e não evoluir para necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Mesmo os pacientes que respondem às medidas de suporte inicial, e que não necessitam obrigatoriamente de terapia renal substitutiva, apresentam um

maior risco de mortalidade quando comparados aos pacientes que não apresentam perda de função renal (Coca e cols., 2007).

Em torno de 60% dos pacientes atendidos em UTI desenvolverão algum grau de IRA durante o período de internação (Uchino, 2006a). Hoste e cols. (2006) em uma revisão encontrou uma incidência de 67% entre 5.383 pacientes atendidos em UTI geral. Bagshaw e cols. (2008) também utilizando critério de RIFLE, descreveu incidência de 36,1%. Revisão recente encontrou incidências que variam de 10% até maiores que 70%, dependendo da população em estudo (Ricci e cols., 2008). Um estudo multicêntrico internacional, apontou incidência de 5,7% em pacientes internados em UTI, utilizando como critério de insuficiência renal aguda oligúria < 200 mL/12h ou nível de nitrogênio uréico sérico > 84 mg/dL (Uchino e cols., 2005).

Estudos em populações específicas também demonstram altas incidências. Após cirurgia cardíaca, há incidência de IRA em torno de 15-20% (Kuitunem e cols., 2006; Heringlake e cols., 2006), podendo ser maior nos procedimentos com circulação extra-corpórea. Em pós-operatório de transplante hepático Guitard e cols. (2006) descreveram incidência de 63,8% e O'Riodan e cols. (2007) 36,8%. Em pós-operatório de transplante pulmonar, estudo de Rocha e cols. (2005) avaliando retrospectivamente 296 pacientes consecutivos encontrou incidência de 56%, utilizando como critério diagnóstico o aumento de creatinina sérica em duas vezes o valor basal.

1.1.7 Tratamento

Uma vez estabelecida a perda de função renal, a decisão inicial é definir se há necessidade de tratamento dialítico ou se poderão ser adotadas medidas para manejo clínico.

Os pacientes que apresentam diurese poderão ser mantidos em tratamento clínico, a não ser que apresentem alguma indicação de urgência dialítica. Identificar fatores de risco de agravamento do quadro, ajustar doses das drogas, evitar contrastes e drogas com potencial de nefrotoxicidade desnecessárias, além de otimizar monitorização clínica (hemodinâmica, distúrbios eletrolíticos em especial hipercalemia, alterações metabólicas e nutricionais), são medidas fundamentais no manejo inicial com vistas a evitar a progressão da lesão e necessidade de terapia de substituição de função renal (KDIGO, 2012).

Pacientes anúricos normalmente necessitam início de diálise precoce em virtude das limitações impostas por esta condição, exceto em casos de lesão pré-renal com condições de interrupção do processo com manejo volêmico.

Na avaliação dos pacientes com IRA deve-se considerar a indicação da necessidade de substituição de função renal temporariamente. Avaliam-se níveis de creatinina, uréia, potássio, equilíbrio metabólico, débito urinário, a gravidade da doença juntamente com outras complicações e comorbidades associadas.

As indicações para início de terapia renal substitutiva em insuficiência renal aguda são clássicas e não mudaram nos últimos anos (Bellomo e cols., 2012; Diretrizes da SBN, 2007).

- 1) Anúria (6 h) ou oligúria (< 200 mL/12h).
- 2) Hiperpotassemia (potássio sérico >6,5 mEq/L ou >5,5 mEq/L com alteração eletrocardiográfica).
- 3) Acidose metabólica severa (pH<7,2 com pCO₂ normal/baixa em gasometria arterial).
- 4) Sobrecarga de volume – não responsiva a diurético, considerar ultrafiltração em insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento clínico.
- 5) Uremia - complicações clínicas como encefalopatia, pericardite, sintomas digestivos, neuropatia e sangramentos secundários a disfunção plaquetária.
- 6) Hipo ou hipernatremia, hipo ou hipercalcemia, hiperuricemia, hipermagnesemia, intoxicação exógena.

Os métodos de terapia renal substitutiva existentes para o tratamento de IRA são a hemodiálise e a hemofiltração, podendo ser realizadas de forma contínua ou intermitente, além da diálise peritoneal. Estes métodos substituem parcialmente a função dos rins, proporcionando a possibilidade de manejo volêmico, eletrolítico e metabólico até a recuperação da patologia de base do paciente e da função renal.

1.1.8 Mortalidade

A mortalidade relacionada à IRA em pacientes tratados em unidade de terapia intensiva se encontra em torno de 50-60% (Ostermann e Chang, 2007; Uchino e cols., 2005; VA/NIH, 2008; RENAL, 2009). Em pacientes com choque séptico e disfunções de múltiplos órgãos com necessidade de terapia renal substitutiva em UTI a mortalidade pode ser superior (Liaño e cols., 1998), assim como em populações especiais como pós transplante de órgãos sólidos não renal (Pham e cols., 2009).

Recentemente dois grandes estudos multicêntricos realizados em pacientes criticamente enfermos em unidades de terapia intensiva e necessitando terapia renal substitutiva encontraram mortalidade próxima a 50%, com 53% no estudo ATN (VA/NIH, 2008) e 44,7% no estudo RENAL (RENAL, 2009). No estudo de Uchino e cols. (2005) a mortalidade hospitalar foi de 60,3% entre os pacientes que necessitaram terapia renal substitutiva, sendo 52% na UTI e 8% após transferência para enfermarias.

Em análises de populações de internações hospitalares globais as mortalidades são um pouco menores. A mortalidade observada em uma população que necessitou hemodiálise em internações hospitalares (UTI e geral) passou de 29,1% (18000 casos) em 2000 para 23,5% (39000 casos) em 2009 (Hsu e cols., 2013). Fang e cols.(2010) descreveram uma mortalidade de 7% em AKIN estágio 1, 49,5% AKIN estágio 2 e 66,7% em AKIN estágio 3.

Fatores como a maior gravidade dos pacientes atendidos em unidades de terapia intensiva (UTIs) – medido por escores como SOFA e APACHE II, maior número de comorbidades apresentadas por estes pacientes e o aumento

do atendimento à população idosa estão associados à manutenção das altas taxas de mortalidade. Entretanto, algumas evidências de que a mortalidade vem reduzindo ao longo do tempo estão sendo observadas quando analisados os pacientes que necessitaram hemodiálise (Hsu e cols., 2013), fato este que sugere que o suporte intensivo tanto dialítico como de outros órgãos vitais tem melhorado ao longo dos anos.

1.1.9 Fatores Prognósticos

Pacientes com sepse e disfunção de múltiplos órgãos, associada com insuficiência renal aguda oligúrica, são os que apresentam pior prognóstico. Está bem estabelecido que quanto maior o estágio da classificação de IRA (Ricci e cols., 2008) e maior número de disfunções orgânicas apresentadas pelos pacientes submetidos à hemodiálise (d'Ávila e cols., 1997), maior é a mortalidade. Estudos em pós-operatório de cirurgia cardíaca demonstram que pequenas alterações do nível de creatinina sérica tem impacto no aumento da mortalidade (Lassing e cols., 2004).

O potencial risco de evolução para nefropatia crônica e, em parte dos casos, necessidade de terapia dialítica crônica já foi descrito, demonstrando a necessidade de acompanhamento nefrológico posterior para estes pacientes, assim como impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Estudo de Uchino e cols.(2005) demonstrou que 13,8% dos pacientes que apresentaram IRA dialítica mantinham necessidade da terapia na alta hospitalar. Estudos evidenciaram que episódios de insuficiência renal aguda

podem contribuir para o desenvolvimento de nefropatia crônica e dependência de diálise (Coca e cols., 2012; Tao e cols., 2013). Também foi demonstrado que os pacientes que apresentam insuficiência renal aguda dialítica necessitam maiores cuidados especializados de saúde após a alta hospitalar, maior número de novas hospitalizações (Liangos e cols., 2006), além de apresentarem maior mortalidade após a alta hospitalar (Coca e cols., 2009).

Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados e acompanhados durante a internação, com vistas a reconhecer os de alto risco e potenciais condições predisponentes para IRA. Faz-se necessário manter um manejo clínico com atenção ao controle hemodinâmico, evitar drogas nefrotóxicas e implementar medidas preventivas para condições específicas, com vistas a evitar o desenvolvimento da IRA e a necessidade de terapia renal substitutiva, o que é fator determinante no prognóstico a curto e longo prazo destes pacientes.

1.2 Aspectos Históricos do Transplante Hepático

Os primeiros relatos de transplante hepático realizados em humanos são de 1963, realizados por Thomas Starlz na cidade de Denver, no estado americano do Colorado. Estes pacientes evoluíram a óbito precoce. Sendo o fígado um órgão que não apresenta uma forma adequada de substituição da função, o surgimento de complicações cirúrgicas ou sangramento excessivo secundário à coagulopatia associada à doença hepática crônica, assim como o não funcionamento inicial do enxerto, são fatores determinantes para o

insucesso do procedimento. No ano de 1967 o mesmo autor publicou os quatro primeiros transplantes hepáticos realizados com sucesso em humanos (Starzl e cols., 1984; Küss e Bourget, 1992). Nesta época iniciaram relatos de alguns centros europeus que realizaram o procedimento com sucesso.

Até o ano de 1983 foram realizados pouco mais de 500 transplantes de fígado nos Estados Unidos e na Europa, sendo neste ano organizado o primeiro consenso sobre o tema, coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, com orientações quanto à indicação do procedimento e unificação de condutas a serem seguidas pelos centros de transplante (NIH, 1983).

No Brasil, os primeiros transplantes hepáticos foram realizados no início dos anos 1970 no estado de São Paulo, com resultados iniciais aquém do esperado, fazendo com que praticamente não houvesse continuidade na realização dos procedimentos até meados da década de 1980 (Mies, 1998). Em setembro de 1985 foi realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo o primeiro transplante hepático bem sucedido na América Latina (Mies, 1998). Posteriormente, ocorreram avanços significativos, com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e o treinamento das equipes, levando à familiarização com o complexo procedimento realizado. A partir de 1990 surgiram unidades de transplante hepático em outros estados do Brasil. No Rio Grande do Sul o primeiro transplante realizado ocorreu na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no ano de 1991 (Marroni e cols., 2003).

O resultado dos transplantes depende não somente do aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, mas, também, da preservação fria do órgão, juntamente com o manejo de complicações clínicas como rejeição, infecções no pós-

operatório e disfunções de outros órgãos, como a lesão renal aguda, com necessidade de terapia renal substitutiva, fatores responsáveis pela maior parte dos insucessos no pós-operatório imediato.

Novas drogas imunossupressoras surgiram, além dos corticoesteróides e da azatioprina utilizados desde os primórdios. Em especial destacam-se os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), inicialmente utilizados em transplante renal (Calne e cols., 1978) e, posteriormente, em 1980, no transplante hepático (Starzl e cols., 1981). Surgiu a solução de preservação de órgãos desenvolvida na Universidade de Wisconsin (UW - Belzer) que possibilitou a preservação fria do órgão por um tempo maior e de forma mais adequada (Jamieson, 1989).

Concomitante ao surgimento das novas drogas imunossupressoras e da solução de preservação, a melhora no suporte de funções de órgãos vitais em UTI para o cuidado pós-operatório imediato, como o manejo da insuficiência renal aguda e o tratamento de potenciais complicações clínicas, foi fundamental para a melhora dos resultados. Estes fatores somados fizeram com que a mortalidade no primeiro ano após o transplante, que inicialmente era de 50-60% no relatório do Instituto de Saúde Americano de 1983, fosse reduzida para 10-15% nos Estados Unidos e para 15-20% no Brasil, segundo dados do registro Brasileiro de Transplantes de 2012 da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Estes dados demonstram os importantes avanços na técnica cirúrgica bem como nos cuidados pós-operatórios do procedimento ao longo dos anos, hoje realizado em diversos centros de diferentes estados do País, propiciando um tratamento que aumenta a

sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com doença hepática crônica avançada.

No ano de 2012 foram realizados 1595 transplantes hepáticos no país, sendo que este número está crescendo anualmente. Na Santa Casa de Porto Alegre são realizados em torno de 60 transplantes hepáticos por ano, mas com equipes profissionais e recursos materiais suficientes para expandir este número, dependendo apenas do aumento de doadores de órgãos.

1.3 IRA em Pós-operatório Imediato de Transplante Hepático

O transplante hepático é o tratamento de escolha para os pacientes com doença hepática crônica avançada em fase terminal, pois não há tratamento substitutivo da função hepática efetivo por tempo prolongado (Kjaergard e cols., 2003). Porém é um procedimento com importante morbidade e mortalidade.

A IRA é uma complicação frequente no pós-operatório imediato dos pacientes submetidos a transplante hepático. As incidências relatadas são muito variáveis em virtude dos diferentes critérios diagnósticos empregados, com parte dos casos necessitando de terapia renal substitutiva.

A apresentação da IRA está relacionada às condições clínicas pré-existentes, eventos trans-operatórios e complicações do período pós-operatório. No período pré-operatório, estes pacientes frequentemente apresentam disfunção concomitante de outros órgãos em virtude da gravidade da doença hepática. Eles são submetidos a um procedimento com tempo cirúrgico prolongado, podendo apresentar sangramentos, secundários a

coagulopatia, com instabilidade hemodinâmica. Também necessitam usar drogas imunossupressoras, particularmente os inibidores de calcineurina, assim como outras drogas com potencial nefrotóxico e contrastes. Apresentam frequentemente complicações infecciosas associadas, fatores estes que agregados aumentam o risco para o desenvolvimento de IRA no pós-operatório (Charlton e cols., 2009).

Estudos tem demonstrado que os pacientes que apresentam IRA tem uma maior mortalidade tanto em curto prazo como após um ano do transplante, principalmente nos pacientes que necessitam terapia renal substitutiva. Também tem sido sugerido que estes pacientes evoluem mais frequentemente com nefropatia crônica pós-transplante.

1.3.1 Definição e Diagnóstico

A definição e os critérios diagnósticos de IRA nos pacientes pós-transplante hepático tem sido discutida. (Davis, 2009).

Antes do surgimento dos consensos RIFLE e AKIN existiam mais de 30 definições para IRA, geralmente utilizando uma redução de 25% na função renal, ou um aumento da creatinina sérica em 0,5 mg/dL ou um valor absoluto de creatinina sérica > 2,0 mg/dL (Barri e cols., 2009).

A utilização dos critérios RIFLE e AKIN para o diagnóstico e estadiamento de IRA no período pós-transplante hepático apresenta algumas limitações. Inicialmente, os mesmos se mostraram pobres preditores de desfechos em pacientes submetidos ao transplante hepático (O’Riordan e cols., 2007; Barri e cols., 2009). Entretanto, estudo mais recente de Ferreira e

cols.(2010) demonstrou que a aplicação dos critérios do consenso RIFLE pode estratificar a gravidade da IRA, assim como determinar risco de óbito e de evolução para nefropatia crônica.

A creatinina sérica pode não ser um bom marcador de doença renal nos pacientes com hepatopatia crônica, em virtude de esses pacientes apresentarem uma menor massa muscular, e de esse exame ser influenciado por fatores como sexo e idade, além de não distinguir as diversas apresentações de insuficiência renal e ser um marcador funcional e não de lesão do órgão (Charlton e cols., 2009).

Utilizando um mesmo grupo de pacientes submetidos ao transplante hepático e aplicando três diferentes critérios diagnósticos para IRA, a incidência variou de 14-78%, sendo que os critérios de aumento de creatinina sérica > 50% ou um valor de creatinina sérica > 2,0 mg/dL mostraram-se superiores como marcadores prognósticos de necessidade de terapia renal substitutiva e de mortalidade (Barri e cols., 2009).

Na ausência de dados mais consistentes para o diagnóstico e sabendo da finalidade dos consensos RIFLE e AKIN para estabelecer uma uniformização de critérios diagnósticos e de estratificação da doença, estes continuam sendo utilizados até existirem maiores evidências para novas definições e critérios de diagnóstico nestes pacientes.

A cistatina C e novos biomarcadores, como a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) também estão sendo estudados e poderão em breve ser empregados para diagnóstico mais precoce da IRA e prever desfechos (Sirota e cols., 2013; Portal e cols., 2010).

1.3.2 Incidência

A IRA é uma das complicações mais comuns no pós-operatório imediato do transplante hepático e apresenta grande impacto prognóstico. A incidência pode chegar a 94%, (Pham e cols., 2009), em média de 46% a 61%, com 20-25% necessitando TRS (Ojo, 2007).

Em análise retrospectiva de 300 pacientes, submetidos a 359 transplantes hepáticos entre os anos de 1993 e 2004, utilizando como critério diagnóstico de insuficiência renal o aumento de creatinina sérica duas vezes o basal (RIFLE – I) e maior que três vezes o basal ou necessidade de diálise (RIFLE – F) nas duas primeiras semanas após transplante, O’Riordan e cols. (2010) encontraram uma incidência de insuficiência renal aguda RIFLE – I em 11,1% (39 pacientes) e RIFLE – F em 25,7% (90 pacientes), com 68 pacientes necessitando terapia renal substitutiva. Em outro estudo foi relatada a incidência de 33,2% quando utilizado o estadiamento RIFLE (Ferreira e cols., 2010). Utilizando os critérios AKIN, Zhu e cols. (2010) analisaram retrospectivamente 193 pacientes, com incidência de diagnóstico de IRA em 60%, sendo 30% estágio 1, 13% estágio 2 e 17% estágio 3. Já Iglesias e cols.(2010), também utilizando critérios AKIN, encontraram uma incidência de 35%, entre 688 pacientes, com 178 (73%) estágio 1, 45 (18%) estágio 2 e 20 (8%) estágio 3.

Estudos que utilizaram o critério de aumento da creatinina sérica maior que 50% do nível basal, tendem a apresentar maiores incidências de IRA em virtude do aumento da sensibilidade diagnóstica. São relatadas incidências entre 29,2% e 64,1% (Karapanagiotou e cols., 2012; Cabezuelo e cols., 2006;

Lebron e cols., 2004), entretanto McCauley e cols. em 1990, utilizando este critério, relatou incidência de 94%. Quando o critério aplicado foi creatinina sérica > 2,0 mg/dL ou aumento de 100% do seu nível basal, as incidências relatadas variaram de 36,8% a 61% (O’Riordan e cols., 2007; Gainza e cols., 2002; Lima e cols., 2003).

Entre os pacientes que desenvolvem IRA, em média 11-17% necessitam de terapia renal substitutiva, porém existem relatos de até 35% dos pacientes submetidos a transplante hepático necessitarem de diálise no período pós-operatório imediato (Bilbao e cols., 1998; Lima e cols., 2003; Lütkes e cols., 1999).

1.3.3 Fatores de Risco

A apresentação da IRA está relacionada a condições clínicas pré-existentes, eventos transoperatórios e complicações do período pós-operatório. Pode ser dividida em uma fase inicial onde os eventos relacionados à cirurgia e à disfunção inicial do enxerto hepático são preponderantes, com a maioria dos pacientes apresentando quadros de necrose tubular aguda isquêmica ou etiologia pré-renal e, menos frequentemente, sepse. Mais tardiamente, predominam eventos relacionados à septicemia e ao uso de drogas nefrotóxicas, particularmente os inibidores de calcineurina na imunossupressão.

A IRA é um preditor de mortalidade em pacientes cirróticos, com uma prevalência de 20% nos pacientes hospitalizados (D’Amico e cols., 2006).

A presença de IRA no período pré-operatório, bem como a presença de síndrome hepato-renal ou em associação com complicações clínicas dos pacientes com hepatopatia (Muciño-Bermejo e cols., 2012), assim como a doença renal crônica pré-existente (Pham e cols., 2009; Charlton e cols., 2009), hipovolemia, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (Charlton e cols., 2009; Lewandowska e Matuszkiewicz-Rowinska, 2011), maior gravidade em escores como MELD (Charlton e cols., 2009; Cabazuelo e cols., 2006; Narayanan e cols., 2004) e Child-Pugh-Turcott (Iglesias e cols., 2010) são fatores de risco pré-operatórios bem estabelecidos. Outros fatores como idade, sexo masculino e IMC também são relatados em alguns estudos (Iglesias e cols., 2010, Pham e cols., 2009).

Quando analisada a doença de base que levou à hepatopatia e necessidade de transplante hepático, verificamos alguns relatos de maior incidência de IRA em pacientes com cirrose biliar primária e alcoólica (O’Riordan e cols., 2007). Além disso, a Hepatite C foi fator de risco para desenvolvimento de nefropatia crônica (Charlton e cols., 2009).

A necessidade de drogas inotrópicas e vasopressoras no transoperatório, episódios de hipotensão, assim como maior número de transfusões sanguíneas e de fatores de coagulação, técnica cirúrgica com by-pass veno-venoso e tempo de cirurgia, são fatores de risco transoperatórios para apresentação da IRA (O’Riordan e cols., 2007; Cabezuelo e cols., 2006; Lima e cols., 2003; Bilbao e cols., 1998).

No período pós-operatório inicial, os episódios de hipotensão secundária à hipovolemia ou a hemorragias, a necessidade de reintervenção cirúrgica, a disfunção do enxerto hepático, o uso de inibidores de calcineurina e de outras

drogas nefrotóxicas, assim como sepse (O’Riordan e cols., 2007, Cabezuelo e cols., 2006, Lima e cols., 2003, Bilbao e cols., 1998), são descritos como fatores de risco para a IRA.

O diagnóstico de IRA e o tempo de terapia renal substitutiva são fatores de risco para o desenvolvimento posterior de nefropatia crônica (Pham e cols., 2009). Ela também está associada ao aumento do número de casos de doença por citomegalovírus no pós-transplante, episódios de rejeição aguda do órgão, apresentação de diabetes mellitus, desenvolvimento de nefropatia crônica, aumento de mortalidade precoce e tardia, e maior tempo de internação hospitalar (O’Riordan e cols., 2007).

No período pós-operatório inicial, as complicações infecciosas, a disfunção do enxerto hepático, a necessidade de ventilação mecânica prolongada, juntamente com a insuficiência renal aguda são os principais fatores que determinam a necessidade de manutenção dos pacientes em unidade de terapia intensiva e são determinantes no seu prognóstico (Razonable e cols., 2011).

1.3.4 Prevenção

A atenção deve ser voltada aos fatores de risco pré-operatórios, como prevenção de sangramento digestivo, cuidados com uso de diurético, prevenção de peritonite bacteriana espontânea, cuidados com uso de lactulose, com a reposição de albumina nos pacientes que necessitam de paracentese de alívio, além de evitar drogas nefrotóxicas e contrastes radiológicos, e à avaliação de síndrome compartimental abdominal (Charlton e cols., 2009).

Os cuidados transoperatórios, e no período pós-operatório, incluem atenção com alterações hemodinâmicas (volemia, necessidade de drogas vasoativas e transfusões sanguíneas) mantendo a pressão arterial média próximo de 65 mmHg, controle da diurese, a avaliação de coagulopatia e necessidade de transfusão de fatores de coagulação, a atenção à síndrome de reperfusão do enxerto, ao cuidado em evitar exposições desnecessárias às drogas nefrotóxicas e contrastes, e a avaliação de síndrome compartimental abdominal (Ruggeberg e cols., 2008; Maerz e cols., 2008; Charlton e cols., 2009).

O uso dos inibidores de calcineurina proporcionou um importante aumento da sobrevida do enxerto hepático a curto e longo prazo. Entretanto, tanto o tacrolimo como a ciclosporina são drogas potencialmente nefrotóxicas, podendo causar lesão aguda por vasoconstrição arteriolar renal ou nefropatia crônica com lesão estrutural irreversível (arteriopatía obstrutiva, colapso isquêmico dos glomérulos, vacuolização tubular, com áreas de atrofia tubular e fibrose intersticial), sendo necessária a redução da exposição aos mesmos ou uso de outras medicações alternativas no esquema de imunossupressão, quando a condição imunológica permite, o que minimiza o risco de lesão aguda e retarda a progressão da nefropatia crônica (Charlton e cols., 2009).

1.3.5 Mortalidade

A apresentação de IRA no pós-operatório de transplante hepático tem importante impacto na sobrevida dos pacientes (Narciso e cols., 2013),

aumentando em 3-4 vezes a mortalidade nos primeiros 30 dias após o procedimento (Charlton e cols., 2009).

Lima e cols.(2003) relataram uma mortalidade de 5,5% nos 30 dias seguintes ao transplante hepático em pacientes com função renal preservada e de 12,5% naqueles que apresentaram IRA e que não necessitaram de diálise.

Entre os pacientes que necessitaram hemodiálise a mortalidade foi maior. No estudo de Lütke e cols.(1999) 58% dos pacientes que necessitaram terapia dialítica contínua evoluíram para óbito, acima dos 40% descritos por Faenza e cols.(2006) e dos 30% relatado por Lima e cols. (2003).

Quando utilizados os critérios RIFLE, um estudo que analisou 350 pacientes descreveu mortalidade em trinta dias de 4,3% entre os pacientes com função renal preservada, 8,8% entre os pacientes com RIFLE I e 23,7% com RIFLE F (O’Riordan e cols., 2007). Utilizando critérios AKIN, Zhu e cols.(2010) descreveram uma mortalidade em trinta dias de 15,5% entre os que desenvolveram IRA, em um ano foi de 25,9%, sendo que entre os pacientes com AKIN estágio 3, a mortalidade em um ano foi de 54,7%.

A sobrevida em um ano encontra-se em torno de 92% nos pacientes que não apresentam IRA e 47% nos pacientes que desenvolvem IRA (Charlton e cols., 2009). A sobrevida em um ano relatada no estudo de O’Riordan e cols.(2007) foi de 78,4% em pacientes com função renal preservada no pós-operatório, 76,5% dos pacientes com RIFLE I e 47,5% nos pacientes com RIFLE F.

Portanto, sendo o transplante hepático o tratamento de escolha para pacientes com hepatopatia crônica avançada, o qual é um tratamento complexo com alta morbidade e mortalidade, e a insuficiência renal aguda uma

complicação frequente com altas taxas de mortalidade neste grupo de pacientes, é necessário que se mantenham estudos sobre o assunto para uma melhor compreensão da patologia e de suas formas de tratamento.

1.4 Referências Bibliográficas

Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care*. 2009; 13(3):1-10.

Ali T, Khan I, Simpson W. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1292-1298.

Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicenter evaluation. *Crit Care*. 2008; 12:R47.

Bagshaw Sm, George C, Bellom R. A comparasion of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:1569-1574.

Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transplantation*. 2009;15:475-483.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1685-1688.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Paleski P, ADQI wokgroup. 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. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;6736(11):61454-2.

Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant*. 1998;12:123-129.

Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries and renal function. *British Medical Journal*. 1941;427-432.

Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney International*. 2006;69:1073-1080.

Calne RY, Thiru S, McMaster P. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2:1323-1327.

Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumloz H, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function hospitalized patients: a systematic review and metanalysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:712-720.

Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53:961-973.

Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442–448.

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro R. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-231.

D'Ávila D, Traezel M, Glock M. Insuficiência renal aguda tratada por diálise em unidade de tratamento intensivo (análise de 124 pacientes consecutivos). *J Bras Nefrol*. 1997;19(1):21-31.

Davis CD. What's name, AKI? *Liver Transplantation*. 2009;15:455-456.

Diretrizes da AMB – Sociedade Brasileira de Nefrologia – Insuficiência Renal Aguda. Comitê de Insuficiência Renal Aguda da Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2007. www.sbn.org.br.

Eknoyan G. The origins of nephrology – Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol*. 1989;9:66-82.

Eknoyan G: Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22:225-230.

Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2008;15(3):308-313.

Faenza S, Santoro A, Mancini E, Pareschi S, Siniscalchi A, Zanzani C, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38:1141-1142.

Fang Y, Ding X, Zhong Y. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population, *Blood Purif.* 2010;30:120-126.

Ferreira AC, Nolasco F, Carvalho D, Sampaio S, Batista A, Pessegueiro P, et al. Impact of RIFLE classification in liver transplantation. *ClinTransplant.* 2010;24:394-400.

Fervenza FF, Pattison J, Goldsmith D, Hartley B, Grande JP. *A color Handbook of Renal Medicine.* Thieme, USA. 2004;161-173.

Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M, et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc.* 2002;34:250-251.

Guitard J, Cointault O, Kamar N. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol.* 2006;65:103–112.

Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3035-3049.

Heringlake M, Knappe M, Vargas H. Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:645–654.

Hoste EA, Clermont G, Kersten A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10:R73.

Hsu CY, McCullough CE, Fan D, Ordonez JD, Cherow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72:208-12.

Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C. Temporal Changes in Incidence of dialysis-Requiring AKI. *J Am soc Nephrol.* 24:2013.

Iglesias JI, DePalma JA, Levine JS. Risk factors of acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrology.* 2010;11:30.

Jamieson NV. A new solution for liver preservation. *Br J Surg.* 1989;76(2):107-108.

Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitridis C, Sgourou K, Giasnetsova T, Fouzas I, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2727-2729.

Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. *JAMA*. 2003;289(2):217-222.

Kellum J, Bellomo R, Ronco C. *Continuous Renal Replacement Therapy*. Oxford University Press. New York. 2010.

Kuitunen A, Vento A, S Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:542–546.

Küss R, Bourget P. El hígado, el pancreas y el intestine. In Küss R, Bourget P (eds). *Una Historia ilustrada del transplante de oregonos*. Rueil-Malmaison, Sandoz, 1992;76-90.

Lassnig A, Schmdlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum cretinine predict progonosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1596-1605.

Lebron GM, Herrera Gutierrez ME, Seller PG, Curiel BE, Fernandez Ortega JF, Quesada GG. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transplant*. 2004;10:1379–1385.

Lewandowska L, Matuszkiewicz-Rowinska J. Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplantat*. 2011;16(2):103-108.

Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:43-51.

Liaño F, Junco E, Pascual J. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared whit that sen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl*. 1998; 66:S16-S24.

Liaño F, Pascual J, The Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int*. 2006;50:811-818.

Lima EQ, Zanetta DMT, Castro I, Massarollo PCB, Mies S, Machado M, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Renal Failure*. 2003;25(4);553-560.

Lütkes P, Lutz J, Loock J, Daul A, Broelsch C, Philipp T, et al. Continuos venovenous hemodialysis treatment in critically ill patients after liver transplantation. *Kidney International*. 1999,5672:S71-S74.

Maerz L, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36:S12-S15.

Marroni CA, Brandão ABM, Zanutelli ML, Cantisani GPC. Transplante hepático em adultos. *Revista da AMRIGS*. 2003;47(1):1-84.

McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*. 1990;55:121-128.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.

Mies S. Transplante hepático. *Rev As Med Brasil*. 1998;44(2):127-134.

Muciño-Bermejo J, Carrilo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: a review. *Annals of Hepatology*. 2012;11(3):301-310.

Narayanan KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RAF et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J transplant*. 2004;4(5):819-825.

Narciso RC, Ferraz LR, Mies S, Monte JCM, Santos OFP, Cendoroglo Neto M et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. *BMC Nephrology*. 2013;14:43.

National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation – June 20-23, 1983. *Hepatology*. 1984;4:1s-110s.

Ojo, AO. Renal Disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol*. 2007; 27:498-507.

O’Riordan A, Wong V, McQuillan R. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:168–176.

Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35:1835-43.

Pham PT, Slavov C, Pham PC. Acute Kidney Injury After Liver, Heart and Lung Transplantation: Dialysis Modality, Predictors of Renal function Recovery, and Impact on Survival. *Adv in Chronic Kidney Disease*. 2009;16(4):256-267.

Portal AJ, McPhail MJW, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16:1257-1266.

Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan AO, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B et al. Critical Care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2011;17:511-527.

RBT 2012. Ano XVIII. nº4(jan-dez). Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Eng J Med*. 2009;361:1627-1638.

Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73:538-46.

Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis DR, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: Incidence, predictors and impact on postoperative morbidity and mortality. *Am J Transplant*. 2005; 5(6):1469-1476.

Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1031-1042.

Ruggeberg A, Boehm S, Napieralski A. Development of a risk stratification model for predicting acute renal failure in orthotopic liver transplantation recipients. *Anesthesia*. 2008;63:1174-1180.

Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajam P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrology*. 2013; 14:17.

Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern Classification of Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2010;29:300-307.

Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver Transplantation with use of cyclosporin-A and prednisone. *N Eng J Med*. 1981;305:266-269.

Starzl T, Iwatsuki S, Shaw Jr BW, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, et al. Analysis of liver transplantation. *Hepatology*. 1984;4:47s-49s.

Steinitz K, Türkand H. The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. *J clin Invest*. 1940 Mar;19(2):285-298.

Tao Li PK, Burdmann EA, Metha RL. Acute kidney injury: global Health alert. *Kidney Int*. 2013;83:372-376.

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:1s-138s.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-818.

Uchino S: The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* 2006a;12:538-543.

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006b;34:1913–1917.

Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Ann Rev Pharm Toxic.* 2008;48:463-472.

VA/NIH Acute Renal Failure Network. Intensive of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Eng J Med.* 2008;359:7-20.

Zhu M, Li Y, Xia Q, Wang S, Qiu Y, Che M et al. Strong Impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3634-3638.

2. Objetivos:

Apesar da ocorrência de insuficiência renal aguda em pós-operatório de transplante hepático já ter sido objeto de avaliação em vários estudos, a apresentação da doença nestes pacientes permanece associada a grande morbidade e elevadas taxas de mortalidade, devendo ser continuamente estudada objetivando uma melhor compreensão da patologia.

Desta forma, o Hospital Dom Vicente Scherer da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, centro de referência em transplante hepático no país, foi o local da realização do estudo.

2.1 Objetivo Primário: Avaliar a incidência de insuficiência renal aguda no pós-operatório imediato dos pacientes submetidos ao transplante hepático.

2.2 Objetivos Secundários:

2.2.1 Avaliar a necessidade de terapia renal substitutiva;

2.2.2 Avaliar fatores de risco pré-operatórios;

2.2.3 Avaliar o tempo de internação em unidade de terapia intensiva e hospitalar;

2.2.4 Avaliar a mortalidade no pós-operatório;

2.2.5 Avaliar a função renal após um ano do transplante.

3. Artigo científico redigido em inglês

“ACUTE KIDNEY INJURY AFTER LIVER TRANSPLANTATION”

Fabiano Klaus, Leonardo Manoel Carvalho, João Carlos Goldani,
Maria Lúcia Zanotelli, Guido Cantisani, Elizete Keitel

Em formatação para envio para publicação na revista American Journal
Transplantation

“ACUTE KIDNEY INJURY AFTER LIVER TRANSPLANTATION”

^{a,c} Klaus F*, ^b Carvalho LM, ^{a,c} Goldani JC, ^d Cantisani G, ^d Zanotelli ML, ^{a,c} Keitel E.

^aGraduate Program of Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brazil

^bUndergraduate Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brazil

^cGraduation in Nephrology, Nephrology Division, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brazil

^dGraduation in Surgery, Liver Transplantation Division, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brazil

*Corresponding author: Fabiano Klaus

Telephone number: 55 51 32148641; fax: 55 51 32253998

Electronic Address: fabianoklaus@terra.com.br

Address: Rua Independência, 155; 6º andar; CEP 90035-074.

Abstract

Introduction: Patients undergoing liver transplantation often present Acute Kidney Injury (AKI) in the early postoperative period. It has been associated to a greater number of complications and higher mortality rates.

Objectives: Determine the incidence of AKI during the early post transplant period, associated factors and mortality in patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT) in our hospital.

Patients and Methods: We conducted a retrospective cohort study where we reviewed the medical records of all patients older than 18 years undergoing to OLT from April 2008 until April 2011. The exclusion criteria were patients with GFR estimated by MDRD formula lower than 60 ml/min/1.73m² or with acute kidney injury or need for renal replacement therapy at the time of transplantation. AKI was defined as a percentage increase of, at least, 50% from preoperative baseline creatinine during the hospitalization period. The allocation criterion for liver transplant was based on calculated MELD.

Results: Were included 113 patients with mean age of 54.03 years old. The incidence of AKI in the early postoperative period was 56.6%. Renal replacement therapy was performed in 19.4% patients. Risk factors for AKI were lower hemoglobin (p=0.01) and serum albumin (p<0.01), higher bilirubin (p=0.03) and international normalized ratio (INR) (p=0.03), higher calculated MELD score (p<0.01), previous diuretic use (p<0.01) and presence of proteinuria in urinalysis (p<0.01). After multivariate analysis, diuretics and calculated MELD remained as independent risk factor for AKI and only diuretics remained as independent risk factor for renal replacement therapy. Patients

who developed AKI required longer stay in intensive care unit ($p=0.02$) and hospital ($p<0.01$). They also showed higher serum creatinine at discharge ($p<0.01$) and 1 year after transplantation ($p=0.04$). The hospital mortality in the group with AKI was 25% compared to 6.5% in the group without AKI [OR: 5.11 (1.39-18.7); $p<0.01$]. Among patients who underwent hemodialysis in-hospital mortality rate was 54.5% compared to 7.7% of the other remaining patient cohort [OR 14.40 (4.60–45.00); $p<0.01$].

Conclusion: There was a high incidence of AKI in patients submitted to liver transplantation in this cohort and an increased risk of mortality among patients who needed renal replacement therapy.

Keywords: acute kidney injury, liver transplantation, renal replacement therapy

Introduction

Liver Transplantation is the treatment of choice for patients with advanced chronic hepatic disease because the liver does not present effective substitute function therapy for prolonged periods ¹, but this procedure has significant morbidity and mortality.

Acute Kidney Injury (AKI) is a frequent complication in the immediate postoperative period of patients undergoing liver transplantation. The reported incidences vary widely because of different diagnostic criteria employed. The criteria used to stratify the severity of Acute Kidney Injury (RIFLE and AKIN) ^{2,3}

showed some limitations to predict outcomes when applied to this population ⁴. However a recent study concluded that RIFLE criteria are a useful tool to stratify the severity of AKI providing a prognostic indicator for the risk of chronic kidney disease occurrence and death ⁵. Using as criteria an increase greater than or equal to 2 times of the baseline serum creatinine level, corresponding RIFLE – Injury or AKIN – stage 2, the studies shows an incidence of 36.8% to 61% ^{4,6}. When the criteria used is the increase greater than or equal to 50% of the baseline creatinine value, corresponding staging RIFLE – Risk or AKIN – stage 1, the diagnostic sensitivity enhances, with incidences ranging from 48% to 94% ^{7,8}.

The occurrence of the AKI is associated with pre-existing medical conditions, intra-operative events and postoperative complications. Comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus and renal failure ⁹, abnormalities in preoperative laboratory tests, including those that are part of the calculation of MELD score such as albumin, INR, bilirubin and creatinine ^{7,10}, higher severity of the underlying pathology defined by MELD or Child-Pugh-Turcott scores ^{10,11}, as well as the occurrence of liver graft dysfunction in the early postoperative period, together with episodes of acute rejection and bacterial infection ⁷, the need for use calcineurin inhibitors in post-transplant immunosuppressive regimen ⁹, are risk factors for the development of AKI in the postoperative period of liver transplantation.

Among patients who present AKI, approximately 11-17% requires renal replacement therapy in the early postoperative period, but there are reports with frequency up to 35% ^{6,12,13}.

These patients often present other associated organ dysfunction preoperatively due to the severity of liver disease. They undergo a procedure with prolonged surgical time, may have bleeding secondary to coagulopathy and hemodynamic instability. They require immunosuppressive drugs, particularly calcineurin inhibitors as well as other drugs with potential nephrotoxicity and contrasts. They often present associated infectious complications. These factors together lead to an increased risk for developing acute renal failure postoperatively ⁹.

During the early postoperative period, infectious complications, liver graft dysfunction, need of prolonged mechanical ventilation and acute kidney injury are the major factors which determine the need for maintenance of patients in the intensive care unit and are determining factors for the prognosis of these patients ¹⁴.

Studies have shown that patients with AKI have a higher mortality in the short term and one year after transplantation, especially those who required renal replacement therapy ^{4,9}. Among patients who required renal replacement therapy the mortality rate is close to 50% ^{13,15}. These patients also have longer hospital stays in the intensive care unit ⁷ with consequent increase in hospitalization costs.

The objective of this study is to assess the incidence of AKI with or without need for renal replacement therapy in the early postoperative period of patients submitted to liver transplant, evaluate the preoperative risk factors for this syndrome, the length of stay in the intensive care unit and hospital, the mortality in the early postoperative period and one year after the transplantation and the renal function at one year.

Patients and Methods

The study is a retrospective cohort and was approved by the ethical committee in research of the Santa Casa of Porto Alegre Complex Hospital, with process number 10508 from April 3, 2012.

Patients:

We reviewed the medical records of patients above 18 years old that underwent liver transplantation with deceased organ donor. They were conducted by the same surgical team at Dom Vicente Scherer Hospital part of Santa Casa Hospital Complex from April 2008 to April 2011. The exclusion criteria were previous acute kidney injury, combined liver-kidney transplantation and chronic renal failure defined by glomerular filtration rate (GFR) estimated by MDRD (modified diet in renal disease study group) formula of less than 60 mL/min/1.73m². MDRD was calculated by the formula: $eGFR = 170 \times creatinine (mg/dL)^{-0.999} \times age (years)^{-0.176} \times urea(mg/dL)^{-0.170} \times albumin (g/dL)^{318} \times 1.180 (if black) \times 0.762 (if female)^{16}$.

Variables analyzed:

We collected demographic data (age, gender and race), co-morbidities (hypertension, diabetes mellitus, body mass index), renal function, laboratory tests (hemoglobin, albumin, INR, bilirubin and urinalysis) and MELD (Mayo End-Stage Liver Disease) score. MELD score was calculated for each patient by using the following equation: $10 \times (0.967 \log creatinine (mg/dL) + 0.38 \log$

$\text{bilirubin (mg/dL)} + 1.12 + 0.643 \log \text{INR}^{17}$ and MELD score assigned by the regional regulatory center. We also reviewed data about underlying disease that led to the liver dysfunction and need for transplantation, presence of hepatocellular carcinoma, medications used in the preoperative period, particularly inhibitors of angiotensin converting enzyme and diuretics (furosemide, thiazide and spironolactone), the immunosuppression regimen, renal function and the need of renal replacement therapy in the early postoperative period, length of stay in the intensive care unit and in the hospital, renal function and mortality one year after transplantation.

Definitions:

Normal renal function was defined as GFR above 60 mL/min/1.73m² estimated by MDRD formula. Acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine higher than or equal to 50% above the initial level preoperatively during the period of hospitalization for liver transplantation. Early postoperative period was established as the period from surgery until discharge of the hospitalization for liver transplantation. Immunosuppressive regimen: induction when indicated (with basiliximab, daclizumab or thymoglobulin), maintenance (with calcineurin inhibitor, corticosteroids and mycophenolate in some cases). Surgical technique: piggyback technique is routinely used in the center.

Statistical Analysis:

Data were stored in Excel spreadsheet and analyzed by statistical software package SPSS version 13.0. Statistical analysis was performed using

Student t test to compare means of quantitative continuous variables (data expressed as mean $\pm$ standard deviation) and test Person's Chi Square or Fisher's Exact Test for data of categorical qualitative variables (number of patients and percentage). The risk factors identification for acute kidney injury was done by univariate analysis. Only the factors that were found to be significant for AKI by univariate analysis were included in the multivariate analysis. The multivariate analysis was performed by linear logistic regression. Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were obtained by logistic regression. Survival was estimated by Kaplan-Meier method and compared with log rank test. Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

Results

Patients Sample:

One hundred and fifty eight orthotopic liver transplants were performed in 150 patients during the period analyzed. Thirty-seven patients were excluded (22 with GFR lower than 60 mL/min/1.73m², 3 submitted to a combined kidney and liver transplantation, 10 with acute renal failure before renal transplantation, 1 below 18 years old, 1 with immediate postoperative death). One hundred thirteen patients were included, with mean age of 54.03 years (standard deviation 9.38), 78 (69%) patients were male and 94 (83.2%) were Caucasian.

Forty patients (35.4%) had a diagnosis of hypertension and 30 (26.6%) had diabetes mellitus. Sixty two (54.9%) patients were under diuretics, 19

(16.8%) used angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists for hypertension treatment and 28 (24.8%) patients were on treatment for diabetes mellitus.

Positive serology for hepatitis C was found in 80 (70.8%) patients and for hepatitis B in 13 (11.5%). Alcohol abuse was found in 36 (31.9%), and other causes for liver disease in 14 (12.5%) patients. Hepatocellular carcinoma was associated in 85 (75.3%) patients.

The mean baseline serum creatinine was 0.94 ± 0.15 mg/dL giving an estimated GFR of 87.09 ± 19.67 mL/min/ 1.73m^2 , hemoglobin level of 12.41 ± 1.86 g/dL, serum albumin 3.21 ± 0.59 mg/dL, total bilirubin 3.35 ± 4.95 mg/dL, INR 1.51 ± 0.44 , calculated MELD 14.19 ± 5.01 and assigned MELD 25.57 ± 4.91 .

Evaluation of qualitative urine samples collected preoperatively showed changes in 46 patients, of whom 28 (24.8%) with proteinuria, 35 (31.0%) with hematuria and 9 (8.0%) with casts.

The clinical and demographic characteristics of the population are shown in Table 1.

Table 1: Demographic data and clinical characteristics of sample (n=113).

Age (years)		54.03 (9.38)
Sex	Male	78 (69.0%)
	Female	35 (31.0%)
Race	Caucasian	94 (83.2%)
	Other	19 (16.8%)
Hepatic Disease	Hepatitis C	80 (71.8%)
	Hepatitis B	13 (11.5%)
	Alcohol	36 (31.9%)
	Other	14 (12.5%)

Hepatocellular Carcinoma		85 (75.2%)
Comorbidities	Hypertension	40 (35.4%)
	Diabetes Mellitus	30 (26.6%)
BMI (Kg/m ²)		26.66 (5.89)
Drugs	ACE inhibitors or ARA	19 (16.8%)
	Diuretics	62 (54.9%)
	Hypoglycemic	28 (24.8%)
Laboratory		
Serum Creatinine (mg/dL)		0.94 (0.15)
GFR (MDRD) (mL/min/1.73m ²)		87.09 (19.67)
Hemoglobin (g/dL)		12.41 (1.86)
Albumin (mg/dL)		3.21 (0.59)
Bilirubin (mg/dL)		3.35 (4.95)
INR		1.51 (0.44)
MELD calculated		14.19 (5.01)
MELD assigned		25.57 (4.91)
Urinalysis	Hematuria	35 (31%)
	Proteinuria	28 (24.8%)
	Cast	9 (8.0%)

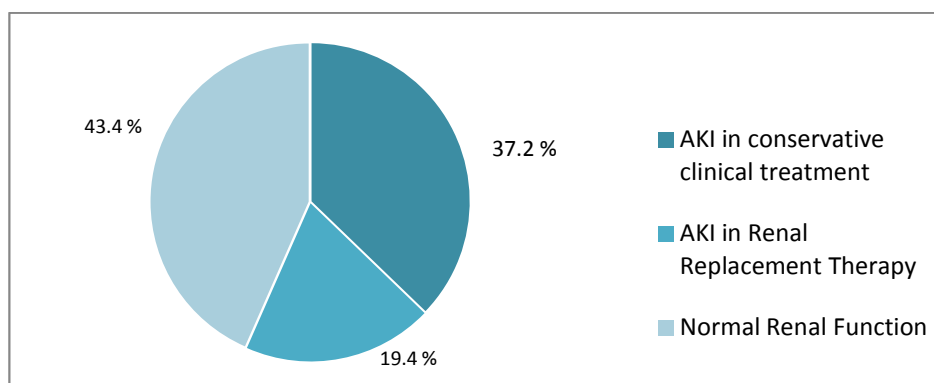
* Continuous variables with mean and standard deviation.

** Categorical variables with number and percentage.

Abbreviations: BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate estimated by the MDRD formula; DM – diabetes mellitus; ACE – angiotensin converting enzyme; ARA – angiotensin receptor antagonists; INR – international normalized ratio; MELD – Mayo End-stage Liver Disease score.

Epidemiology of AKI:

The incidence of Acute Kidney Injury in early postoperative period was 56.6% (64/113 patients). Among those 19.4% (22/113) patients needed renal replacement therapy and 37.2% (42/113) were kept in conservative clinical treatment. These data are shown in Graphic 1.

Graphic 1 – Incidence of Acute Kidney Injury

Analyzing the demographics data, there was no statistical difference in age, race and gender related to the incidence of acute kidney injury, as well as in the comorbidities and in the underlying hepatic disease leading the liver dysfunction and need for transplantation, as shown in Table 2.

Patients that developed AKI had basal preoperative creatinine level lower than those who did not developed this complication (0.91×0.97 mg/dL, $p=0.04$). However, there was no significant difference when evaluated GFR calculated by MDRD formula (90.02×83.27 mL/min/ 1.73m^2 , $p=0.07$). Comparing other preoperative laboratory data, patients that developed AKI had a lower hemoglobin level ($p=0.01$), lower serum albumin ($p<0.01$), higher INR ($p=0.03$), higher serum bilirubin ($p=0.03$). This data are presented in Table 2.

The use of diuretics preoperatively showed to be a risk factor for development of AKI in liver transplant patients [OR: 3.78 (1.72–8.30); $p<0.01$]. It was not observed with antihypertensive treatment using ACE inhibitors or ARB and with treatment for diabetes mellitus using insulin or other oral medications as shown in Table 2. Nevertheless, subsequent analysis splitting patients who developed AKI required renal replacement therapy ($n=22$) and those who

stayed in conservative clinical treatment (n= 91), it was found that both diuretics [OR: 3.47 (1.18-10.21); p=0.01] and treatment with ACE inhibitors or ARB [OR: 3.07 (1.04-9.07); p=0.03] are risk factors for the need of renal replacement therapy.

There was no difference in the incidence of AKI when any abnormality in urinary sediment was analyzed together. However, the finding of proteinuria at the baseline was more frequent in patients who developed AKI [OR: 1.59 (1.18-2.13); p <0.01].

In multivariate analysis, the use of diuretics remained as a risk factor for the development of ARF (p<0.01) as well as for the need of renal replacement therapy (p<0.01). The calculated MELD was risk factor for the development of AKI (p<0.01) but not for the need of RRT. In the same analysis, the proteinuria at urinalysis did not show significance for development of AKI or need of RRT.

Table 2: Univariate analysis of demographic data

	With AKI (n=64)	Without AKI (n=49)	P	OR (95% C.I.)
Preoperative Data				
Age (years)	52.95 (9.36)	55.43 (9.32)	0.16	
Sex Male	41 (64.1%)	37 (75.5%)	0.22	
Female	23 (35.9%)	12 (24.5%)		
Creatinine (mg/dL)	0.91 (0.16)	0.97 (0.15)	0.04	
GFR (MDRD) (mL/min/1,73m ²)	90.02 (22.19)	83.27 (15.17)	0.07	
Hemoglobin (g/dL)	12.04 (1.97)	12.89 (1.66)	0.01	
Albumin (mg/dL)	3.08 (0.50)	3.38 (0.66)	<0.01	
Bilirubin (mg/dL)	4.20 (6.19)	2.21 (2.07)	0.03	
INR	1.59 (0.49)	1.41 (0.35)	0.03	

MELD calculated	15.27 (5.07)	12.78 (4.61)	<0.01	
MELD assigned	25.92 (5.52)	25.10 (4.00)	0.38	
Hepatitis C	47 (73.4%)	33 (67.3%)	0.48	1.34 (0.59-3.02)
Hepatitis B	8 (12.5%)	5 (10.2%)	0.70	1.26 (0.38-4.11)
Alcohol	24 (37.5%)	12 (24.5%)	0.14	1.85 (0.81-4.22)
Hepatocellular Carcinoma	44 (68.8%)	41 (83.7%)	0.06	0.42 (0.17-1.08)
Hypertension	22 (34.4%)	18 (36.7%)	0.96	
Diabetes Mellitus	13 (20.3%)	11 (22.4%)	0.95	
BMI (kg/m ²)	27.26 (5.28)	25.87 (6.57)	0.21	
ACE inhibitors	14 (21.9%)	5 (10.2%)	0.10	2.46 (0.82-7.39)
Diuretics	44 (68.8%)	18 (36.7%)	<0.01	3.78 (1.72-8.30)
Diabetes treatment	16 (25.0%)	12 (24.5%)	0.95	1.03(0.43-2.43)
Urinary Sediment abnormality	31 (50%)	15 (31.9%)	0.08	1.37 (0.99-1.88)
Hematuria	24 (38.7%)	11 (23.4%)	0.10	1.33 (0.97-1.83)
Proteinuria	22 (35.5%)	6 (12.8%)	<0.01	1.59 (1.18-2.13)
Casts	8 (12.9%)	1 (2.1%)	0.075	1.64 (1.22-2.20)

Abbreviations: BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate estimated by the MDRD formula; ACE – angiotensin converting enzyme; ARA – angiotensin receptor antagonists; INR – international normalized ratio; MELD – Mayo End-stage Liver Disease score.

Table 3: Multivariate analysis through logistic regression of risk factors for development of AKI

	P	OR (95% C.I.)
Diuretics	<0.01	4.031 (1.777 – 9.144)
Calculated MELD	<0.01	1.125 (1.028 – 1.230)
Proteinuria	n.s.	

Table 4: Multivariate analysis through logistic regression of risk factors for need of renal replacement therapy

	p	OR (95% C.I.)
Diuretics	<0.01	3.476 (1.18 – 10.219)
Calculated MELD	n.s.	
Proteinuria	n.s.	

Patients who developed AKI presented significant higher serum creatinine than those without AKI since the first day after surgery (1.23 x 0.96 mg/dL; $p < 0.01$).

At hospital discharge and one year after transplantation the AKI group presented significantly higher serum creatinine but it did not reach significant statistical difference when compared GFR calculated by MDRD formula ($p = 0.06$) (Table 3).

The length of stay in the intensive care unit ($p = 0.02$) and in the hospital ($p = 0.01$) was both higher among patients with AKI.

Table 5: Postoperative data - comparison between patients with or without AKI.

	AKI (n=64)	Without AKI (n=49)	p
Postoperative renal function			
SCreatinine first day after surgery (mg/dL)	1.23 (0.49)	0.96 (0.28)	<0.01
SCreatinine at discharge (mg/dL)	1.28 (0.33)	1.06 (0.17)	<0.01
Length of Hospital stay			
Intensive Care Unit (days)	7.33 (7.42)	4.88 (1.83)	0.02

Hospital (days)	35.20 (27.59)	24.51 (9.60)	0.01
Renal function 1 year after transplantation			
SCreatinine (mg/dL)	1.36 (0.30)	1.23 (0.26)	0.04
GFR (MDRD) (mL/min/1.73m ²)	59.21 (14.78)	65.66 (17.63)	0.06

Abbreviations: SCreatinine - Serum creatinine.

Mortality

The global mortality rate in the early postoperative period was 16.8% (19/113). In the AKI group it was 25% (16/64) and non AKI group it was 6.1% (3/49) [OR: 5.11 (1.39–18.71). When AKI group is split according to necessity or not for renal replacement therapy, mortality rate is 54.5% (12/22) between those who underwent hemodialysis and 9.5% (4/42) among those who remained in conservative clinical treatment ($p<0.01$).

The early mortality risk was 14.4 (CI 4.60–45.09) times higher in the dialysis group comparing those patients without AKI plus with AKI who did not require renal replacement therapy (7/91 patients).

The mortality rate one year after transplantation was 32.2% among patients with AKI and 14.3% between patients without AKI ($p=0.03$). From patients with AKI, the group that needed renal replacement therapy showed a mortality rate 1 year after transplantation of 59.4% compared to 15.4% in the group that remained in conservative clinical treatment ($p<0.01$). The higher mortality in dialysis group was in the early period.

Table 6: Mortality - patients with AKI or without AKI.

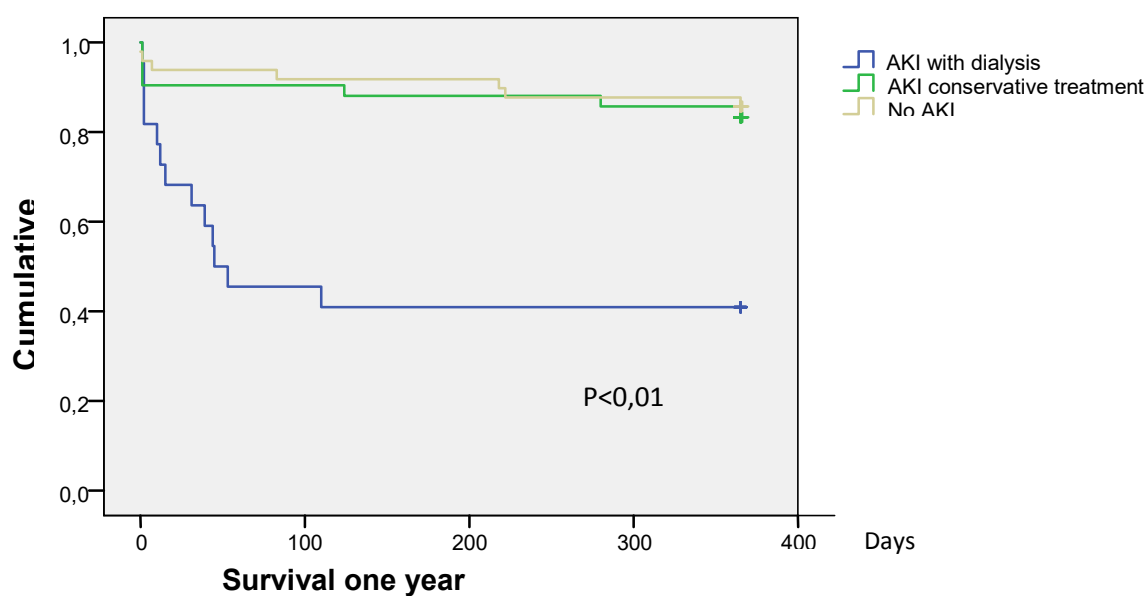
	AKI (n=64)	Without AKI (n=49)	p	OR
Early postoperative	16 (25%)	3 (6.1%)	0.01	5.11 (1.39-18.71)
1 year after	20 (32.2%)	7 (14.3%)	0.03	

Table 7: Mortality - patients with or without renal replacement therapy (RRT).

	AKI with RRT (n=22)	Other (n=91)	p	OR
Early postoperative	12 (54.5%)	7 (7.7%)	<0.01	14.40 (4.60-45.00)
1 year after	13 (59.1%)	14 (15.4%)	< 0.01	

Patient survival is demonstrated in the Kaplan-Meier method (Graphic 2).

Graphic 2: Cumulative patient survival associated with acute kidney injury (AKI) and renal replacement therapy.



Discussion

This is a retrospective cohort of 113 patients submitted to liver transplantation in our institution that fulfill the inclusion and exclusion criteria. The exclusion of patients with preoperative acute renal failure or $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ was in order to keep a homogenous population with preserved renal function. We excluded thirty-seven patients (22 with GFR lower than $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 3 submitted to a combined kidney and liver transplantation, 1 with acute renal failure before renal transplantation, 1 below 18 years old, 1 with immediate postoperative death), which led to exclusion of 24.6% of patients due to impaired renal function, as it strengthens the high incidence of renal dysfunction in patients with chronic liver disease, as reported in a previous review¹⁸.

The mean age of studied sample was 54 years, with a predominance of male (69%) and Caucasian (83.2%), data similar to those found in the literature^{7,10,19}.

We found a high prevalence viral hepatitis, particularly hepatitis C virus (71.8%) and less frequently hepatitis B virus (11.5%). This data shows a different characteristic of the studied population compared to those described by Lima et al. in Sao Paulo that found hepatitis C prevalence of 39%, but is close to the described by other Brazilian study which found hepatitis C virus in 50% and hepatitis B virus in 11% of 315 patients submitted to liver transplantation¹⁹. Other studies, such as an American report from Barri et al.²⁰, have reported a lower prevalence of viral hepatitis, but a higher number of cases of alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis^{5,7,10}. A Korean

study of Lee et al. also showed high prevalence of viral hepatitis as cause of liver disease (approximately 80%), but predominantly hepatitis B ²¹. These data reflects differences between various countries related to the disorders leading to end-stage chronic hepatic disease and need for liver transplantation, with a tendency for a higher number of cases of viral hepatitis in underdeveloped countries. We also found a frequent association of more than one cause of liver disease, particularly viral and alcoholic illness.

Another important factor is the prevalence of hepatocellular carcinoma, found in 75.2% of patients, which is much higher than reported in other studies, with rates ranging from 7 to 24% ^{7,19}. These might be because of the criteria utilized by the regional regulatory center. The currently criteria adopted for organs allocation considers MELD stratification severity score like other transplant centers in our country and other countries such as United States, but also provides additional points for patients with malignancy. The mismatch between calculated MELD score and those assigned by our regional regulatory center suggests that the diagnosis of hepatocellular carcinoma may provide scores that favors transplantation in patients with malignancy rather than severity of liver disease itself. Possible future researches will show increased prevalence of malignancy among patients that undergo liver transplantation in places that uses these criteria for organ allocation.

The prevalence of diabetes mellitus preoperatively was similar to other studies reported ^{4,19,20}. However we found higher prevalence of hypertension (35.4%) than those described in the literature, which is usually around 10% ^{4,19}, with some reports reaching 20% ^{5,20}. Data from the Brazilian Society of Nephrology based on population surveys shows prevalence of hypertension in

the Brazilian general population above 30%, and above 50% among people over 60 years old ²². This data supports the findings of the study demonstrating that the prevalence of hypertension in the study cohort is similar to those found in the Brazilian population.

The definition of Acute Kidney Injury and the diagnostic criteria for this pathology after liver transplantation has been discussed ²³. The use of RIFLE and AKIN criteria for diagnosis and staging of AKI after liver transplantation has shown some limitations. Initially they proved to be poor predictors of outcomes in patients undergoing to liver transplantation ^{4,20}. More recent study by Ferreira et al. demonstrated that RIFLE criteria can stratify the severity of AKI and predict the risk of death and progression to chronic nephropathy ⁵. Serum creatinine may not be a good marker of kidney disease because it could be influenced by non-renal factors such as age, sex, weight and muscle mass, which is often reduced in patients with advanced chronic liver disease. Moreover creatinine could not distinguish between different causes of renal failure and is a functional marker rather than an organ damage marker and kidney injury can occurs with minimal changes in its value ⁹. Despite these considerations, creatinine test remains in use, even in calculating the MELD severity score ¹⁷, which demonstrate its importance.

The use of different diagnostic criteria for AKI has important impact on studies results. Three different diagnostic criteria for AKI were used in an analysis of 1040 patients submitted to liver transplantation showing incidence ranged from 14 to 78%. The criteria of an increase in serum creatinine greater than or equal to 50% or serum creatinine above 2.0 mg/dL proved to be superior as prognostic markers for need of renal replacement therapy and

mortality²⁰. In the absence of more consistent criteria for the diagnosis of AKI and considering the purpose of the consensus RIFLE and AKIN to standardize diagnosis and stratification of the disease, we believe that we should use them until more evidence for new definitions and diagnostic criteria in this patients become available. C-cystatine and novels biomarkers as neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) have also been studied and may soon be used for early diagnosis of AKI and to predict outcomes^{24,25}.

Abnormalities in the urinylsis, particularly hematuria and proteinuria, were found in 46 patients. This data demonstrated a tendency to develop AKI in patients with abnormal urinary sediment ($p=0.07$). A previous study conducted by Cabezuelo also reported that changes in urinary sediment were more often seen among patients who developed AKI ($p<0.01$)⁷. Another study that analyzed proteinuria in a 24-hours urine sample could not demonstrate to be a risk factor for AKI⁴. Analysis of urinary sediment is not commonly performed in the studies, requiring further attention to better conclusions.

The incidence of AKI in our study was 54.5%, which does not seem high because of the criterion utilized (creatinine increase greater than or equal to 50% baseline), corresponding to the initial stage of RIFLE and AKIN consensus, that presents higher sensitivity for the diagnosis and consequent higher incidence. Studies using the same criteria showed incidences between 29.2% and 64.1%^{7,26,27}. However, McCauley in the 1990s reported incidence of 94%⁸. Using criterion of serum creatinine greater than or equal to 2.0 mg/dL or an increase of 100% of baseline value, reported incidences ranges from 36.8% to 61%^{4,6,28}. Two studies using RIFLE diagnostic criteria showed incidences of

33.2% and 36%^{4,5}. One study based on AKIN criteria showed incidence of 35%¹⁰.

Age and sex were not associated risk factors for AKI in our study. Generally age above 62 years is considered to be an independent risk factor for developing AKI²⁹. The mean age of patients undergoing to liver transplantation is less than 62 years, then this feature does not seem to be associated risk for development of AKI^{4,5,7}. Few studies define male sex as risk factor for AKI¹⁰.

Looking at the underlying liver disease, both viral and alcoholic hepatitis showed no statistical difference related to development of AKI. The Acute Renal Failure after Liver Transplantation Consensus of the year 2009 also failed to specify the cause of liver disease as risk factor for AKI, but patients undergoing liver transplantation with chronic hepatitis C have higher risk for developing chronic nephropathy, possible secondary to various forms of glomerular lesions that may present itself as a extra hepatic manifestation of virus⁹. The diagnosis of hepatocellular carcinoma tended to be a protection factor in our study ($p=0.06$), suggesting that these patients have a better clinical condition because of additional points assigned by the regional central of transplant for malignant disease and not for severity. As the prevalence of hepatocellular carcinoma in the literature is lower than it's found in our study, as reported earlier, there is insufficient evidence to suggest that these patients have a lower incidence of AKI.

The previous use of diuretics was a risk factor for the development of AKI ($p<0.01$). This finding is different from the only description of use of spironolactone or loop diuretic preoperatively that were not risk factors for AKI¹⁰. However, this same study described that the use of loop diuretics in the

immediate postoperative liver transplantation period was associated with AKI ¹⁰. Patients with liver disease often have ascites and require the use of diuretics, especially those with more severe disease. In our study, the use of diuretics remained as risk factor for development of AKI ($p<0.01$) and need of renal replacement therapy ($p<0.01$) in the multivariate analysis.

Recent reports suggest an association of use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with AKI in patients submitted to major surgery, especially cardiac surgery ³⁰. These drugs act on efferent renal arterioles, causing vasodilatations. Patients that undergo major surgeries have risk of bleeding and hypotension, then vasoconstriction of efferent arteriole is needed for maintaining glomerular perfusion, mechanism inhibited by these drugs ³¹. Although weak, these evidences are sufficient to the guidance of KDIGO 2012 for suspension of the use of these drugs classes prior to major surgery, especially cardiac surgery ³². The previous use of these drug classes was not a risk factor for development of AKI in our study ($p=0.10$), however when the subgroup that required renal replacement therapy was compared to the other that remained in clinical conservative treatment the use of these drugs represented a risk factor for the need for dialysis ($p=0.03$).

Patients with chronic kidney disease present increased risk for development of AKI postoperatively in several reports ⁶. In our study, however, patients who developed AKI had lower preoperative serum creatinine, with statistical significance ($p=0.04$) and higher GFR estimated by MDRD formula but which did not reach statistical significance ($p=0.07$). In some reports, the preoperative renal function was not a risk factor for development of AKI ⁷, our

findings of lower creatinine level may reflect other determinants of it rather than renal function.

Laboratory data assessed, which is included to MELD severity score formula, showed that lower serum albumin, higher INR and serum bilirubin are risk factors for development of AKI, even as higher MELD scores, as reported in several studies ^{4,31}. The serum hemoglobin level was also lower among patients who developed AKI. The assigned MELD score by our regional regulatory center showed a tendency to equilibrium between the groups, with no statistical significant difference, due to the additional points attributed to malignancy, a factor that showed a protection tendency. The calculated MELD was associated to the development of AKI after multivariate analysis ($p < 0.01$).

Patients who developed renal function impairment had a higher serum creatinine level since immediate postoperative period remaining until discharge. This showed that these patients did not recover renal function completely during hospitalization. These data are also shown one year after transplantation. However, calculating GFR by MDRD formula, we did not find significant difference between groups, but a tendency to this fact. An Italian study demonstrated that renal dysfunction in both preoperative as well as 30 days after liver transplantation is risk factor for kidney impairment 6 months after the procedure. Moreover, 71.4% of patients with AKI presented some degree of chronic nephropathy 1 year after the procedure ^{5,33}, whereas the higher degree of stratification of AKI, the greater incidence of chronic nephropathy, with 92.8% of patients on RIFLE-F evolving to chronic nephropathy ⁵. We should also highlight the significant loss of renal function within 1 year after liver transplantation among patients who did not develop AKI in the early

postoperative as shown in others studies ³⁴, strengthening the impact of immunosuppressive treatment with calcineurin inhibitors used in the immunosuppressive regimen.

The length of stay in the intensive care unit ($p=0.02$) and at hospital ($p=0.01$) was higher among patients with AKI, as observed in several publications ^{4,5,7,10}. The total number of hospitalization days is high, but similar to those observed in other publications ^{4,7}. Recent review described that the average postoperative stay in ICU has been reduced in recent years and the determining factors for the maintenance of patient in intensive care are the need for mechanical ventilation, liver graft dysfunction, infectious complications and AKI ¹⁴.

In the present study, 22 patients (19.4%) required renal replacement therapy, which is the average in the literature. Studies with adequate number of patients reported need of dialysis on 8.3% (240 patients) ¹⁵ and 10.3% (708 patients) ⁵. In a Brazilian study, 18.6% (118 patients) required dialysis ³⁵. In another study that analyzed 54 patients, 35% of them required renal replacement therapy ¹³.

The mortality among patients with AKI is high, especially in those requiring renal replacement therapy. In the 1990s, the mortality reached 90% ^{8,36} and currently is close to 50%. In our study, the hospital mortality was 25% among patients with AKI, which was significant higher than that observed among patients who maintained with stable renal function (6.1%) [OR 5.11 (1.39–18.71); $p<0.01$]. Lütke et al and Ferreira et al showed, respectively, a mortality rate of 11.1% and 23.5% in patients who did not require dialysis ^{5,13}.

Patients who required renal replacement therapy the hospital mortality rate was 54.5% in our study, a risk of death 14.4 times higher compared to 7.7% of patients who did not require dialysis. This rate is similar to reports by Lütke where 58% of patients that required continuous renal replacement therapy died ¹³, but it is higher than data reported by Faenza et al and Lima et al, with mortality rates of 40% and 30%, respectively ^{6,15}.

Other study that analyzed 350 patients using RIFLE criteria, described 30-day mortality of 4.3% in patients with preserved renal function, 8.8% in patients classified as RIFLE-I and 23% in RIFLE-F ⁴. Using AKIN, Zhu et al described a 30-day and one-year mortality of 15.5% and 25.9%, respectively, in patients who developed AKI and one-year mortality of 54.7% patients at AKI stage 3 ³⁷.

In literature, the median patient survival at one year after transplantation is around 92% without AKI and 47% with AKI complication ⁹. In our study, actuarial patient survival at 1-year was 67.8% in patients with AKI compared to 85.7% without AKI ($p=0.03$). In the subgroup of patients requiring dialysis, 1-year survival was 41.9% ($p<0.01$), similar literature database. O'Riordan et al showed one-year patient survival of 78.4%, 76.5% and 47.5% among patients with preserved renal function, RIFLE-I and RIFLE-F, respectively ⁴.

In conclusion, our study showed AKI as a major complication in the early postoperative in patients submitted to liver transplantation. It presents some risk factors related to the severity of hepatic disease, with great impact on in-hospital mortality and one year after the surgery, especially among patients who requires renal replacement therapy.

Bibliography

1. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B and Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. *JAMA*. 2003;289(2):217-222.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Paleski P and ADQI workgroup. 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. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG and Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
4. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE and Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE Criteria post-liver transplantation. *Am J Liver Transplant*. 2007;7:168-176.
5. Ferreira AC, Nolasco F, Carvalho D, Sampaio S, Batista A, Pessegueiro P et al. Impact of RIFLE classification in liver transplantation. *ClinTransplant*. 2010;24:394-400.
6. Lima EQ, Zanetta DMT, Castro I, Massarollo PCB, Mies S, Machado M and Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Renal Failure*. 2003;25(4):553-560.
7. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney International*. 2006;69:1073-1080.
8. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE and Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*. 1990;55:121-128.
9. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginés P, Textor S, Shihab FS et al. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Renal Insufficiency in Liver Transplantation. *Liver Transp*. 2009;15(11)suppl 2:S1-S34.
10. Iglesias JI, DePalma JA and Levine JS. Risk factors of acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrology*. 2010;11:30.
11. Narayanan KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RAF et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J transplant*. 2004;4(5):819-825.
12. Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12:123-129.
13. Lütke P, Lutz J, Looock J, Daul A, Broelsch C, Philipp T and Heeman U. Continuous venovenous hemodialysis treatment in critically ill patients after liver transplantation. *Kidney International*. 1999,56 suppl 72:S71-S74.

14. Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan AO, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B et al. Critical Care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2011;17:511-527.
15. Faenza S, Santoro A, Mancini E, Pareschi S, Siniscalchi A, Zanzani C and Pinna AD. Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proced*. 2006;38:1141-1142.
16. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
17. Karmath PS, Wiesner RH, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-470.
18. Muciño-Bermejo J, Carrilo-Esper R, Uribe M and Méndez-Sánchez N. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: a review. *Annals of Hepatology*. 2012;11(3):301-310.
19. Narciso RC, Ferraz LR, Mies S, Monte JCM, Santos OFP, Cendoroglo Neto M et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. *BMC Nephrology*. 2013;14:43.
20. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF and Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transplantation*. 2009;15:475-483.
21. Lee JP, Heo NJ, Joo KW, Yi NJ, Suh KS, Moon KC et al. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 25:2772-2785.
22. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão IV. 2010:suppl 1(32):1-76.
23. Davis CD. What's name, AKI? *Liver Transplantation*. 2009;15:455-456.
24. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajam P et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrology*. 2013; 14:17.
25. Portal AJ, McPhail MJW, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16:1257-1266.
26. Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitridis C, Sgourou K, Giasnetsova T, Fouzas I et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2727-2729.
27. Lebron GM, Herrera Gutierrez ME, Seller PG, Curiel BE, Fernandez Ortega JF, Quesada GG. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transplant*. 2004;10:1379–1385.

28. Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc.* 2002;34:250-251.
29. Kellum JA, Bellomo R and Rondo C. *Continuous Renal Replacement Therapy.* Oxford University Press. 2010.
30. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R and Lohr J. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1266-1273.
31. Raja SG and Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilatation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:470-475.
32. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;suppl 2:1-138.
33. Tinti F, Umbro I, Gianelli M, Gianni Coradini S, Rossi M, Nofrono I et al. Acute renal failure in liver transplant recipients: role of pretransplantation renal function and 1-year follow-up. *Transplant Proc.* 2011;43:1136-1138.
34. Leithead JA, Fergusson JW, Bates CM, Davidson JS, Simpson KJ and Hayes PC. Chronic kidney disease after liver transplantation for acute liver failure is not associated with perioperative renal dysfunction. *Am Journal of Transplant.* 2011;11:1905-1915.
35. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MPVC, Fonseca LEP, Pandullo FL et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008;40:808-810.
36. Andres A, Morales JM, Farias J, Hernandez G, Gomez M, Callela J et al. Acute renal failure after liver transplantation in patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc.* 1992;24:126-127.
37. Zhu M, Li Y, Xia Q, Wang S, Qiu Y, Che M et al. Strong Impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3634-3638.

Considerações Finais

O presente estudo faz parte de um projeto inicial para avaliação de insuficiência renal aguda em pós-operatório de transplante de órgãos sólidos não renal, desenvolvido pelo Serviço de Nefrologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no Hospital Dom Vicente Scherer. Fazem parte deste grupo o autor da tese e a orientadora, Prof^a. Dra^a. Elizete Keitel, o que proporciona o vínculo entre o Hospital e o Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre com pesquisa na área de imunopatologia dos transplantes.

O Hospital Dom Vicente Scherer é centro de referência para transplantes de órgãos na América Latina, realizando transplante renal, de rim e pâncreas, hepático, pulmonar, cardíaco, além de transplante de medula óssea.

O projeto iniciou através da avaliação retrospectiva dos pacientes transplantados hepáticos, com plano de avaliar os pacientes submetidos a transplantes pulmonar e cardíaco. Prospectivamente serão acompanhados os novos casos, com avaliação da apresentação de insuficiência renal aguda e desenvolvimento de nefropatia crônica após o transplante.

O conhecimento dos dados epidemiológicos deste estudo permitirá uma melhor compreensão da doença para o tratamento e suporte necessário a estes pacientes.

Anexos:

- 1) Documento aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa
- 2) Folha utilizada para coleta de dados.