



## INFLUÊNCIA DA REPOSIÇÃO VOLÊMICA INTRAOPERATÓRIA NA INCIDÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP. UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Palavras-chave: transplante hepático; insuficiência renal; reposição volêmica

**Aluna:** Jenniffer Tayna Orzechowski Furtado

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Derli Conceição Munhoz

**Coorientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

**Instituição:** Dpto de Anestesiologia, Oncologia e Radiologia – FCM / UNICAMP

### INTRODUÇÃO

O Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas comemorará, em setembro de 2023, 33 anos de seu primeiro transplante hepático, já tendo realizado mais de mil transplantes deste órgão<sup>1</sup>. Sendo o transplante de órgão sólido mais realizado mundialmente, é a indicação final para pacientes em estágio terminal da doença hepática grave, uma vez que estes apresentam expectativa de vida, em um ano, inferior a 20%, caso não sejam transplantados<sup>2</sup>.

Nesse contexto, há evidências de que elementos intraoperatórios possam estar associados com complicações pós-operatórias em transplantados hepáticos e, dentre as complicações citadas, destaca-se a incidência de insuficiência renal aguda (IRA)<sup>3-11</sup>, cujos valores encontrados nos poucos estudos prévios variam entre 17% e 95%<sup>10-14</sup>, com necessidade de terapia de substituição renal contínua entre 4,6% e 24%<sup>8</sup> nesses pacientes. Sua ocorrência pode estar relacionada ao estado físico do receptor ou doador, a eventos perioperatórios e ao uso de imunossupressores após a cirurgia.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia explica a IRA<sup>15</sup> como a perda de função renal caracterizada por redução da taxa de filtração glomerular e do débito urinário, com retenção de substâncias residuais nitrogenadas e distúrbios nos equilíbrios hidroeletrólítico e ácido-básico. Essa condição, no contexto cirúrgico, poderia estar relacionada à instabilidade hemodinâmica, uso de vasopressores, disfunções de perfusão do enxerto, bem como transfusões, estratégias de reposição volêmica e gerenciamento de fluidos.

Em relação ao gerenciamento de fluidos intraoperatório, o volume intravascular (VI) é um dos determinantes do débito cardíaco e da oxigenação tecidual. Para mantê-lo adequado e garantir estabilidade hemodinâmica, podem ser administrados fluidos como cristaloides e coloides, ambos capazes de elevar a pressão oncótica, e hemoderivados<sup>17</sup>. O balanço hídrico intraoperatório é definido como o volume total de cristaloides, coloides e hemoderivados infundidos, bem como a autotransfusão do volume de sangue perdido durante o procedimento cirúrgico e recuperados por equipamentos automáticos (Cell Saver), menos o volume de ascite removida, débito urinário e perda sanguínea intraoperatórios<sup>14-16</sup>.

Quanto aos rins, a disfunção renal pode ser causada tanto pela hipoperfusão renal por hipovolemia induzida por abordagens restritivas de fluidoterapia, como por congestão venosa pela sobrecarga de fluidos devido às abordagens liberais<sup>11</sup>. Esta sobrecarga leva à congestão renal e edema intersticial, com

alterações morfológicas renais e comprometimento da perfusão tecidual, com aumento da pressão intersticial hidrostática e, eventualmente, redução da taxa de filtração glomerular<sup>8</sup>. Estudos multicêntricos demonstraram que o balanço hídrico positivo foi associado à incidência de IRA em pacientes críticos de UTI, aumentando a morbimortalidade<sup>7</sup>. Como há relação inversa entre o uso de vasopressores e a quantidade de fluidos infundidos, o uso liberal de vasopressores para implementar uma estratégia restritiva de fluidoterapia poderia ser uma terapêutica viável para esses pacientes e merece maior investigação, bem como é sugerido que a utilização de estratégias individuais de fluidoterapia guiadas pelo débito cardíaco possa reduzir complicações pós-operatórias<sup>10,11</sup>.

Em relação aos fluídos administrados, a infusão de maiores volumes de fluidos contendo elevadas concentrações de íons cloreto está associada com o aumento do risco de ocorrência de IRA após TH e maior necessidade de terapia substitutiva renal<sup>17</sup>. A albumina, por outro lado, em relação aos seus níveis pré e intraoperatórios, parece ser um fator de proteção em relação à morbimortalidade de transplantados hepáticos, sendo preditor de melhores prognósticos<sup>9</sup>.

Assim, o desenvolvimento de IRA após TH tem impacto significativo nos resultados clínicos para os receptores de TH, podendo levar a incidência elevada de doença renal crônica (DRC). Taxas significativamente mais altas de DRC em 3 meses e 1 ano após TH, foram demonstradas por Hilmi e colaboradores em pacientes que apresentaram IRA em até 72 horas após TH<sup>4</sup>. Há também um impacto negativo no curso pós-operatório de pacientes que desenvolvem IRA após TH, com maior tempo de internação<sup>5,9</sup>, o que onera ainda mais o sistema de saúde.

Os riscos associados a uma falta de padronização no manejo prático de fluidos perioperatórios tornam-se evidentes nas observações clínicas no período pós-operatório. Vale ressaltar que estudos sugerem que lesões renais agudas após transplante, mesmo leves ou transitórias, são capazes de gerar quadros que comprometem a recuperação de pacientes, com aumento da morbimortalidade destes a longo prazo, com necessidade não apenas de internação em unidades de terapia intensiva como também aumento da necessidade por terapia de substituição renal, além de acompanhamento ambulatorial contínuo destes após a alta hospitalar<sup>18</sup>.

Desse modo, torna-se essencial a discussão acerca da reposição volêmica intraoperatória com finalidade de identificar pacientes de alto risco para desenvolver IRA, otimizar estratégias preventivas e assim, reduzir sua incidência no HC/UNICAMP pela elaboração de protocolos mais rigorosos para reposição volêmica.

## **JUSTIFICATIVA**

A IRA após transplante ortotópico de fígado, embora seja ainda mal definida, pode estar associada a hipotensão, a administração de vasopressores e a inadequada reposição hídrica. Sabendo-se que a reposição hídrica tanto de maneira restritiva como de forma agressiva por vezes faz-se necessária durante o intraoperatório e com base em estudos anteriores que demonstram que a tanto a restrição como a sobrecarga hídrica podem ser responsáveis pela ocorrência de IRA após transplante hepático, buscamos avaliar a sua incidência no HC UNICAMP e assim estabelecer a necessidade de elaboração de protocolos mais rigorosos para reposição volêmica em nosso serviço.

## **OBJETIVOS**

O objetivo primário deste estudo é avaliar os efeitos do reposição volêmica intraoperatória e a incidência de insuficiência renal aguda em pacientes adultos submetidos a transplante ortotópico de fígado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) nos últimos 10 anos (janeiro de 2013 a janeiro de 2023).

O objetivos secundários avaliar o impacto da lesão renal aguda nos pacientes submetidos a transplante de fígado quanto: tempo de extubação na UTI; tempo de alta da UTI; necessidade de hemodiálise pós-operatório; sobrevida em 1 ano.

## **METODOLOGIA**

**Desenho do estudo:** Trata-se de um estudo analítico, observacional, baseado num banco de dados eletrônico, coletado prospectivamente, feito em um único centro.

Em período adequado ao cronograma apresentado em submissão vigente (CAAE: 62911922.9.0000.5404), foi realizada a solicitação ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP, sendo que a data de aprovação ética do CEP/CONEP se deu em 02/12/2022. Com esta aprovação, iniciou-se o levantamento de pacientes passíveis de inclusão em nossa pesquisa, com base em prontuários eletrônicos do HC/Unicamp e do GASTROCENTRO/HC/Unicamp. A coleta de dados está sendo feita pelos pesquisadores envolvidos no estudo. Estão sendo incluídos no estudos os receptores maiores de 18 anos, independentes da raça ou sexo submetidos a transplante de fígado, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2023 e excluídos do estudo pacientes que receberam retransplante, pacientes com síndrome hepatorenal pré-existente (diagnosticada com doença hepática e doença renal crônica [documentada ou glomerular taxa de filtração < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por 3 meses ou mais] com ou sem necessidade de diálise), pacientes em hemodiálise antes do transplante. Serão coletados dados demográficos como peso, altura, sexo, estado físico segundo a classificação da American Society of Anesthesiologist (ASA), etiologia da doença hepática, escore MELD/ Escore Child-Pugh, comorbidades pré-operatórias e parâmetros pré-operatórias como Hb/Ht, sódio, potássio, glicemia, ureia, creatinina sérica, albumina sérica, e lactato sérico. Serão avaliados os parâmetros intraoperatórios, tempo de isquemia fria, técnica cirúrgica (técnica de piggyback ou clássica), duração da cirurgia, duração fase anestésica, uso de drogas vasoativas, administração total de líquidos, infusão de cristaloides, transfusão hemoderivados (glóbulos vermelhos [RBC], plasma, plaquetas, crioprecipitado), quantidade de sangue autólogo recuperado e transfundido (Cell Saver), perda sanguínea intraoperatória medida através do cell saver e frascos de aspiração, ascite removida, diurese. Os dados pós-operatórios incluirão nível de creatinina sérica, de lactato e níveis de AST e ALT dentro de 48 horas e 7 dias após a cirurgia, tempo intubação, tempo de permanência na UTI e no hospital, necessidade de diálise, sobrevida em um ano.

**Análise de dados:** A partir dos dados coletados nos bancos de dados do Gastrocentro/HC Unicamp, será realizada análise estatística descritiva, com auxílio de programas computacionais a fim de facilitar a digitação do banco de dados e organizar as variáveis para maior facilidade de interpretação.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em relação à fase inicial do estudo – a coleta de dados –, já foi realizado o levantamento de pacientes passíveis de inclusão no HC/Unicamp, cujos dados preliminares presentes nos prontuários do Centro Cirúrgico também foram coletados. Além destes, há de se finalizar o levantamento e a coleta dos dados de prontuários disponíveis de pacientes do Gastrocentro/Unicamp e que sejam passíveis de inserção no estudo. Ainda, está em realização a segunda etapa do estudo – a análise dos dados coletados – e, a partir disso, será possível realizar a avaliação descritiva da maneira como as variáveis coletadas se relacionam com a incidência da Insuficiência Renal Aguda em transplantados hepáticos.

## **CONCLUSÕES**

Apesar da existência de literatura médica, o número de casos estudados que associam diretamente a insuficiência renal aguda à reposição volêmica intraoperatória em pacientes submetidos ao transplante hepático ainda

é baixa, portanto, ressalta-se a importância da continuidade do estudo e da coleta de dados para que se possa, dessa forma, avaliar e caracterizar aspectos relevantes da epidemiologia, tratamento, prevenção, risco de cronificação e tempo de sobrevida, para que, assim, possa se tornar possível o estabelecimento de abordagens de melhor prognóstico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hospital de Clínicas – UNICAMP. No setembro Verde, Hospital de Clínicas comemora 30 anos do 1º transplante de fígado. Unicamp.br. Disponível em: <[https://hc.unicamp.br/newsite\\_noticia\\_240\\_no-setembro-verde-hospital-de-clinicascomemora-30-anos-do-1o-transplante-de-figado/](https://hc.unicamp.br/newsite_noticia_240_no-setembro-verde-hospital-de-clinicascomemora-30-anos-do-1o-transplante-de-figado/)>. Acesso em: 03 maio 2022.
2. Dindzans VJ, Schade RR, Gavalier JS. Liver transplantation: A primer for practicing gastroenterologists, Part I. *Dig Dis Sci* 34(1):2-8, 1989. DOI: 10.1007/BF01536145
3. Moreno, R, Berenguer, M. Post-liver transplantation medical complications. *Annals of Hepatology* 5(2):77-85, 2006. Doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32022-8
4. Hilmi et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 114 (6): 919– 26, 2015.
5. Barri, Y.M., Sanchez, E.Q., Jennings, L.W., Melton, L.B., Hays, S., Levy, M.F. and Klintmalm, G.B., Acute kidney injury following liver transplantation: Definition and outcome. *Liver Transpl*, 15: 475-483, 2009. DOI:10.1002/lt.21682
6. Parikh, A., Washburn, K.W., Matsuoka, L., Pandit, U., Kim, J.E., Almeda, J., Mora-Esteves, C., Halff, G., Genyk, Y., Holland, B., Wilson, D.J., Sher, L. and Koneru, B. A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era. *Liver Transpl*, 21: 1160-1168, 2015. DOI:10.1002/lt.24181
7. Larivière J, Giard J-M, Zuo RM, Massicotte L, Chasse´ M, Carrier FM Association between intraoperative fluid balance, vasopressors and graft complications in liver transplantation: A cohort study. *PLoS ONE* 16(7):e0254455, 2021. DOI:10.1371/journal.pone.0254455
8. Zhang S, Ma J, An R, et al. Effect of cumulative fluid balance on acute kidney injury and patient outcomes after orthotopic liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton)*, 25(9):700-707, 2020. DOI: 10.1111/nep.13702
9. Carrier FM, Sylvestre M-P, Massicotte L, Bilodeau M, Chasse´ M Effects of intraoperative hemodynamic management on postoperative acute kidney injury in liver transplantation: An observational cohort study. *PLoS ONE* 15(8):e0237503, 2020. DOI:10.1371
10. Carrier, FM, Chassé, M, Sylvestre, M, Girard, M, Legendre-Courville, L, Massicotte, L, Bilodeau, M. Effects of Intraoperative Fluid Balance During Liver Transplantation on Postoperative Acute Kidney Injury: An Observational Cohort Study, *Transplantation*: 104 (7):1419-1428, 2020. DOI: 10.1097
11. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 54:518524,1998.
12. McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*;55:121-128,1990.
13. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail*;25:553-560, 2003 .
14. 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*;12:123-129,1998.
15. YU, Luis; SANTOS, Bento F. Cardoso dos; BURDMANN, Emmanuel de Almeida; SUASSUNA, Jose H. Rocco; BATISTA, Paulo Benigno Pena. Insuficiência Renal Aguda. *Braz. J. Nephrol.*, v. 29, n. 1 suppl. 1, Mar. 2007
16. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *CritCare* 18:625, 2014.
17. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 139(5):552-63, 2004. DOI: 10.1001
18. Hilmi IA, Horton CN, Planinsic RM, et al. The impact of post-reperfusion syndrome on short term patient and graft outcome. *Liver Transpl* 14: 504–8, 2008