

INSUFICIÊNCIA RENAL BASEADA NO CLEARANCE DE CREATININA

PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO PODE PREDIZER A SOBREVIDA A LONGO PRAZO?



Cesar Capel de Clemente Junior, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

cesarecapel@yahoo.com.br, ilkaboain@yahoo.com

Trabalho desenvolvido com bolsa auxílio B0178



Unidade de Transplante de Fígado e Pâncreas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Palavras-chave: transplante de fígado - insuficiência renal - sobrevida

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal é uma grave complicação de pacientes com cirrose hepática alcançando até 95% de prevalência entre eles. Estes pacientes se encontram num grau de deterioração clínica que os predispõe a um elevado risco cirúrgico, de infecções e coagulopatias. De maneira geral a insuficiência renal nesses pacientes é revertida pela adequada conduta, sendo a resolução definitiva o transplante hepático. A repercussão dessa comorbidade pré-operatória à sobrevida pós-transplante hepático será o foco dessa pesquisa.

O presente trabalho tem por objetivo analisar os dados referentes à sobrevida de pacientes cirróticos portadores de insuficiência renal pré-operatória transplantados na Unidade de Transplante Hepático do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) através do banco de dados coletados prospectivamente à época do transplante.

MÉTODOS

Analizamos, retrospectivamente, uma base eletrônica de dados coletados prospectivamente incluindo registros de pacientes transplantados de junho de 1994 a outubro de 2010, com técnica *piggyback* de reconstrução venosa. Os critérios de exclusão foram doença renal crônica, transplante devido insuficiência hepática aguda, crianças até 12 anos de idade e retransplante.

Insuficiência renal foi definida como a depuração/clearance de creatinina (CCr) calculada usando o método de *Cockcroft-Gault* = $[(140 - \text{idade}) \times \text{massa (em kg)} \times (0,85 \text{ se mulher})] / 72 \times \text{creatinina sérica (em mg/dl)}$ e os pacientes foram distribuídos em três grupos: CCr maior que 90, entre 90 e 60, e abaixo de 60 ml/min/1.73m². A taxa de sobrevida foi calculada pelo método de *Kaplan-Meier* e regressão de Cox de risco proporcional para verificar os fatores preditivos para a sobrevivência usando a morte e o CCr como as variáveis de estratificação. Os grupos foram comparados usando o teste de *Kruskal-Wallis* com diferença significativa $p < 0,05$. O programa utilizado foi o SPSS 16.0 (NY, EUA).

RESULTADOS

Foram estudados 305 pacientes, o CCr pré e pós operatório foi, respectivamente, > 90 (187/59.9% e 82/26.3%); 60-90 (77/24.7% e 74/23.7%) e até 60 (41/13.1% e 149/47,7%).

Os dados estatísticos descritivos podem ser vistos na Tabela 1, onde o teste de *Kruskal-Wallis* foi aplicado.

Os pacientes com CCr maior que 90 eram mais jovens e tinham o maior índice de massa corporal

(IMC). Os pacientes com CCr até 60 tiveram o maior escore de MELD e embora o tempo de isquemia fria tenha sido menor, a hemotransfusão foi maior (HR: 1,0359, $p = 0,032$) e o CCr no pós-operatório continuou menor em relação a outros pacientes com disfunção renal (HR: 0,98; $p = 0,007$).

Pacientes com CCr pré-operatório até 60 ml/min/1.73m² tiveram a pior sobrevida a curto e longo prazo com o maior tempo de UTI e internação hospitalar ($p = 0,034$) como mostrado na Figura 1 e na Tabela 2.

O único fator preditivo do doador foi a idade de mais de 40 anos ter associação com maiores necessidades de hemotransfusão e disfunção renal e hepática no pós-operatório (qui-quadrado = 100,6064; $p = 0,00001$), com 1% a mais de risco de morte para cada ano acima dos 40 anos (HR: 1,016491, $p = 0,016$). A área sob a curva obtida utilizando a curva ROC foi 0,563 (IC95% = 0,498-0,627) e o ponto de corte foi de 30,25 (figura 2).

DISCUSSÃO

Os pacientes com CCr pré-operatório maior que 90 eram os mais jovens e com maior IMC do que os outros grupos mostrando melhor estado nutricional. *Zhu et al* relatou que a lesão renal aguda é um poderoso preditor de mortalidade em transplante de fígado. Em nosso estudo observamos que maior escore MELD e pacientes mais velhos foram associados com pior prognóstico após transplante de fígado. Esses pacientes tinham o pior CCr pós-operatório, maior hemotransfusão e tempos de UTI e internação hospitalar.

Vários estudos têm relacionado a disfunção renal após o transplante de fígado e esta incidência varia de 12-95%.

No presente estudo, quando analisamos CCr abaixo de 60 verificou-se que aproximadamente 50% dos pacientes tinham lesões renais graves e, certamente, o fato foi associado com a baixa sobrevivência observada.

Curva ROC mostrando a área sob a curva de cerca (AUC) de 0,06 de acordo com o CCr no pré-transplante como preditor de mortalidade não se mostrou como tendo um forte poder discriminador.

Em conclusão, a insuficiência renal no período pré transplante hepático pode ser um fator preditivo na sobrevida a longo prazo principalmente se associada a doadores mais velhos.

O presente estudo foi enviado à **ABTO 2011** (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos).

CCr	> 90 (n=186)	60 - 90 (n=77)	< 60 (n= 41)
Sobrevida* (meses)	54.7 ± 56.1	45.5 ± 52.9	34.1 ± 52.8
Idade* (anos)	44.7 ± 11.1	50.9 ± 9.9	53.2 ± 8.9
CTP (pontos)	9.9 ± 4.7	9.7 ± 2.4	10.4 ± 2.4
IMC*(kg/m ²)	26.6 ± 4.4	24.3 ± 4.2	24.5 ± 3.2
Isquemia quente (min)	64.0 ± 30.4	61.2 ± 22.1	57.5 ± 20.6
Isquemia fria* (min)	686.0 ± 182.5	662.8 ± 209.2	590.5 ± 176.9
Tempo de cirurgia (min)	536.8 ± 151.2	512.2 ± 124.4	478.0 ± 135.9
Tempo de UTI (dias)	11.4 ± 22.3	13.0 ± 21.8	12.5 ± 12.1
Alta hospitalar (dias)	18.6 ± 24.3	24.6 ± 35.6	22.5 ± 25.3
MELD*	17.9 ± 4.6	18.3 ± 5.4	23.7 ± 7.9
Red blood cell* (u)	6.3 ± 7.9	6.4 ± 4.8	9.1 ± 6.2
Cell saver (ml)	1359.2 ± 1688.1	2257.6 ± 5002	1575.5 ± 2008
CCr pré-operatório	131.3 ± 40	76.9 ± 8.4	49.7 ± 9.5
CCr pós-operatório*	79.3 ± 37.5	51.9 ± 24.5	40.4 ± 18.4
ALT máx (UI/L)	2441.7 ± 3517.8	2229.1 ± 2520	1746.6 ± 2089
(D) Sódio (mEq/L)	151.8 ± 15.4	151.3 ± 11.3	154.9 ± 15.6
(D) Idade (anos)	32.5 ± 13.2	36.2 ± 13.6	35.7 ± 14.5

Tabela 1: Média e desvio padrão de acordo com o clearance de creatinina (CCr em ml/min/1.73m²) D: doador; CTP: Child Turcotte-Pugh; AST: aspartato aminotransferase; ml: mililitro; IMC: índice de massa corporal; máx: máximo; UTI: Unidade de terapia intensiva; *: $P < 0,05$

	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	P
CTP (pontos)	0.0135	0.0322	0.413	1.0135	0.1755	0.675
IMC (kg/m ²)	-0.0039	0.0264	-0.148	0.9960	0.0221	0.881
Isquemia quente (min)	-0.0007	0.0045	-0.164	0.9992	0.0269	0.869
Isquemia fria (min)	0.0008	0.0005	1.622	1.0008	2.6309	0.105
Tempo de UTI* (min)	0.0251	0.0117	2.145	1.0254	4.6048	0.032
Alta hospitalar* (dias)	-0.0247	0.0112	-2.200	0.9755	4.8409	0.028
MELD	-0.0282	0.0200	-1.403	0.9721	1.9698	0.160
Sódio (mEq/l)	-0.0309	0.0171	-1.807	0.9694	3.2658	0.071
Glicemia (mg/dl)	0.0035	0.0018	1.929	1.0035	3.7215	0.054
Red blood cell* (u)	0.0353	0.0164	2.143	1.0359	4.5964	0.032
Cell saver* (ml)	0.0000	0.0000	2.898	1.0000	8.4008	0.004
CCr pré-operatório	-0.0003	0.0042	-0.085	0.9996	0.0072	0.932
CCr* pós-operatório	-0.0104	0.0039	-2.683	0.9895	7.1992	0.007
ALT (UI/L)	0.000050	0.0000	1.857	1.0000	3.4491	0.063
Sódio (D)	0.0092	0.0065	1.411	1.0093	1.9911	0.158
Idade* (D)	0.016357	0.0068	2.39169	1.016491	5.7201	0.016

Tabela 2: Regressão de Cox de risco proporcional analisa usando a variável tempo (meses) com a sobrevida (óbito/vivo) como variável com indicador de censura; estratificado pelo clearance de creatinina (>90; 60-90; < 60 ml/min/1.73m²) com 304 observações válidas. D: doador; u:unidades; ml: mililitro; min: minuto; MELD: model end-stage liver disease; ALT: alanine aminotransferase; CCr: creatinine clearance; *: $P < 0,05$. [Log-Likelihood of final solution: -549.207; Log-Likelihood of Null model (all β 's=0): -599.510; Chi-Square (Null model - final solution): 100.6064; df=23. $P < 0.00001$]

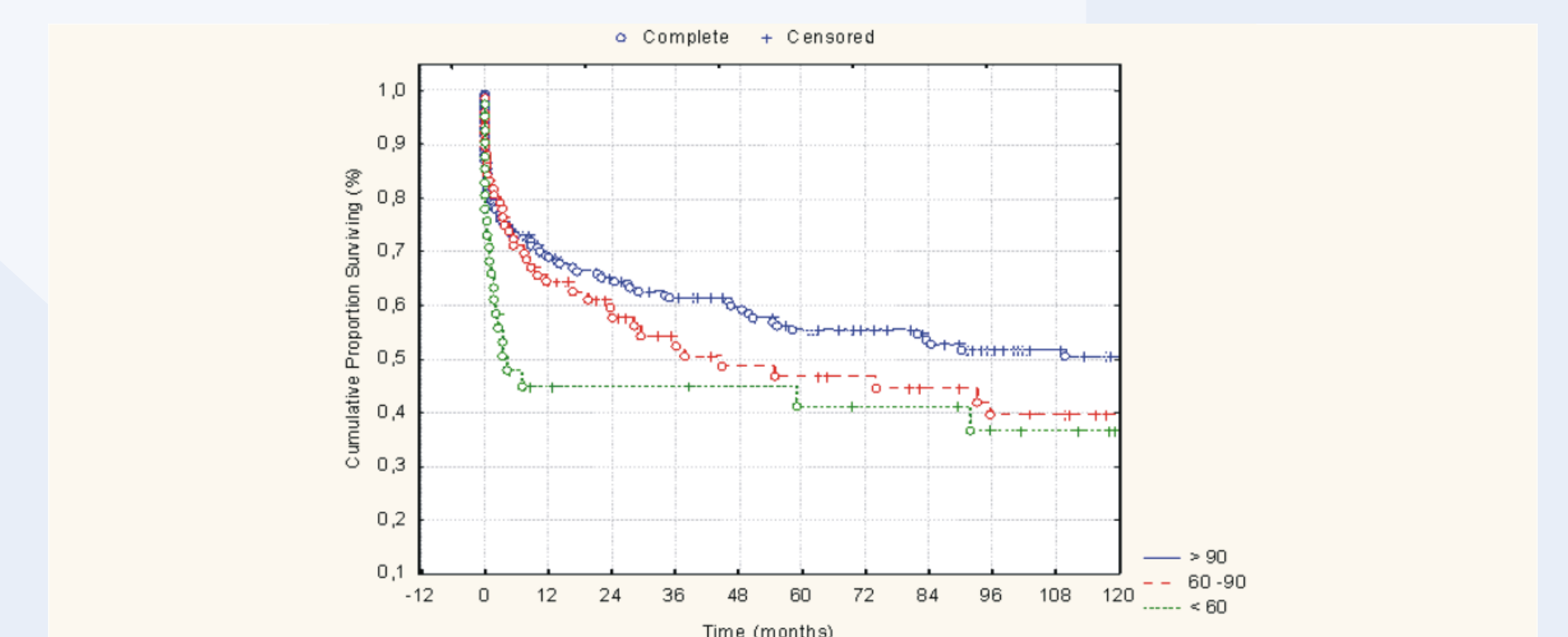


Figura 1: Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) usando como variável o "tempo" (meses) com a sobrevida como indicador de censura de acordo com o clearance de creatinina em ml/min/1.73m² com 304 observações válidas. [Chi-Square = 6.58189; df=2; $P = 0.034$]

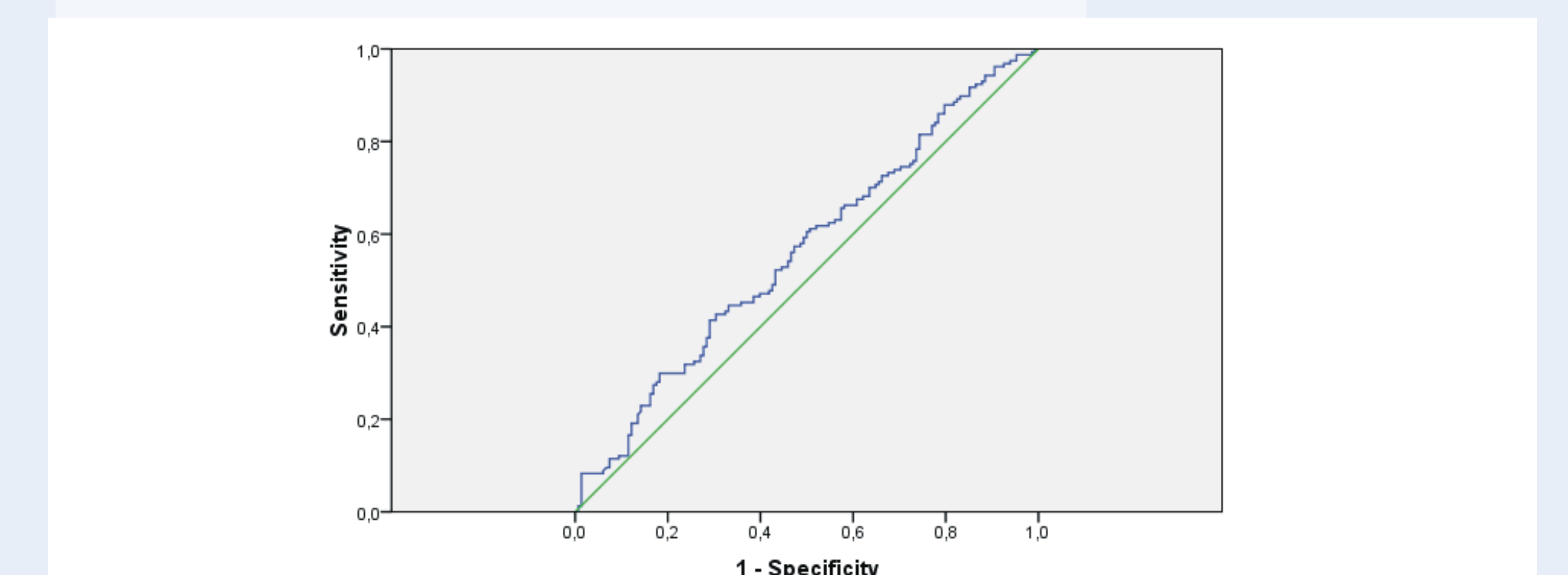


Figura 2: Características operacionais do receptor (ROC) de acordo com a variável "clearance de creatinina pré-transplante", mostrando a área sob a curva (AUC) = 0,563 (IC95% = 0,498-0,627); ponto de corte = 30,25.

REFERÊNCIAS

- Barry YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transp* 2009, 15:475-483.
- Findlay JY, Fix OK, Paugam-Burtz C, et al. Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation. *Liver Transp* 2011, 17(5):496-510.
- Sezer S, Karakan S, Erişmiş B, et al. Risk factors for kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Transplant Proc* 2011, 43(2):609-611.
- Cárdenas A, Ginés P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17(2):184-189.
- Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 19(1):CD008258.
- Kundakci A, Pirat A, Komurcu O, et al. RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplant Proc* 2010, 42(10):4171-4174.
- Patel HK, Patel A, Aboujoud M, et al. Survival after liver transplantation in patients who develop renal insufficiency. *Transplant Proc* 2010, 42(10):4167-4170.
- Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation* 2011, 91(3):348-53.
- Zhu M, Li Y, Xia Q, et al. Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010, 42:3634-3638.