

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

ANA CAROLINA MAIN LUCAS

LARA PIN VENTURINI

LETICIA SCOPEL MIOSSI

**DISFUNÇÃO RENAL CRÔNICA NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO**

VITÓRIA, ES

2021

ANA CAROLINA MAIN LUCAS

LARA PIN VENTURINI

LETICIA SCOPEL MIOSSI

## **DISFUNÇÃO RENAL CRÔNICA NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Lívia Zardo Trindade

Coorientadora: Mariana Poltronieri Pacheco

VITÓRIA, ES

2021

ANA CAROLINA MAIN LUCAS

LARA PIN VENTURINI

LETICIA SCOPEL MIOSSI

## **DISFUNÇÃO RENAL CRÔNICA NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Lívia Zardo Trindade

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

ORIENTADORA

---

Profa. Dra. Mariana Poltronieri Pacheco

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

COORIENTADORA

---

Profa. Dra. Luciana de Assis Borba

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

AVALIADORA

---

Profa. Dra. Maria Elisa de Mendonça Assbu

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

AVALIADORA

## **DEDICATÓRIA**

Foi pensando em ampliar o conhecimento científico sobre esse tema que executamos este trabalho, portanto, o dedicamos a todos aqueles a quem essa pesquisa possa ajudar de alguma forma.

## **AGRADECIMENTOS**

Uma história nunca terá proporções grandiosas se escrita sozinha. Hoje, concluímos mais uma etapa da nossa formação, foram momentos de extrema dedicação e isso só foi possível graças a todos que estiveram conosco, nos ajudando e nos oferecendo oportunidades para novos aprendizados.

Gostaríamos de agradecer as nossas queridas professoras Lívia Zardo Trindade e Mariana Poltronieri Pacheco que, com brilhantismo e maestria, conduziram a nossa formação na condição de orientadoras. É com muita gratidão que temos a honra de apresentar esse trabalho a vocês. Há anos temos o prazer de sermos acompanhadas de perto, conduzidas com zelo por vocês e podemos afirmar, sem medo de errar que são médicas e professoras brilhantes, nas quais devemos nos espelhar. Sempre dispostas, nos auxiliando e nos fortalecendo para que pudéssemos galgar mais uma etapa desta caminhada. Tenham a certeza de que levaremos seus ensinamentos por onde formos, e sempre tentaremos seguir profissionalmente com a mesma ética e dedicação. Não temos palavras para agradecê-las por todo auxílio.

Também, não poderíamos deixar de agradecer aos profissionais do setor de transplante hepático do Hospital Meridional Cariacica – ES, por nos receber com extrema educação, pela disponibilidade e pela oportunidade de nos permitir realizar a coleta de dados na instituição, a qual serviu de base para este trabalho.

Nossos sinceros agradecimentos!

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar uma coorte regional após seguimento pós-transplante mínimo de dois anos para verificar a prevalência de DRC. **Método:** Estudo retrospectivo descritivo longitudinal das ocorrências de DRC em pacientes submetidos à TH em centro transplantador do Espírito Santo. Pacientes avaliados em: consulta imediatamente anterior ao TH ou, se indisponível, primeira consulta registrada (tempo 0), e consulta dois anos após o TH (tempo 2). **Resultado:** Dos 163 prontuários analisados verifica-se a classificação de DRC no tempo 0 e no tempo 2, respectivamente, em Estágio 1: 55,56% e 32,10%; Estágio 2: 34,72% e 46,91%; Estágio 3: 8,33% e 16,05%; Estágio 4: 1,39% e 2,47% e; Estágio 5: 0% e 2,47%. Houve associação significativa entre CR 0 e CR 2 com o ponto de corte 1,5 mg/dL ( $Cr < 1,5$  ou  $Cr \geq 1,5$ ). Significância também entre DRC e CR2, nos pontos de corte 1,5 e 2,0 mg/dL. **Conclusão:** A creatinina aumentou do tempo 0 para 2, tendo como ponto de corte 1,5 mg/dL, valor significativo no contexto do prognóstico do paciente cirrótico. Ocorreu piora da função renal e categorização dos pacientes dois anos após o TH em categorias mais graves de disfunção renal crônica quando comparado com o tempo 0. Pode-se dar continuidade a esse trabalho para ampliar o conhecimento da etiologia da DRC pós-transplante hepático, e assim, melhorar a sobrevida dos pacientes transplantados.

**Palavras-chave:** Transplante de Fígado. Insuficiência Renal Crônica. Transplante de Órgãos.

## **ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate a regional cohort after follow-up of at least two years after transplantation to verify the prevalence of CKD. **Method:** Retrospective longitudinal descriptive study of CKD occurrences in patients submitted to LT in the Espirito Santo Transplant Center. Patients evaluated in: consultation immediately prior to LT or, if unavailable, first consultation recorded (time 0), and consultation two years after LT (time 2). **Result:** The CKD classification at time 0 and time 2, respectively, was Stage 1: 55.56% and 32.10%; Stage 2: 34.72% and 46.91%; Stage 3: 8.33% and 16.05%; Stage 4: 1.39% and 2.47%; Stage 5: 0% and 2.47%. There was a significant association between CR 0 and CR 2 with the cut-off point 1.5 mg/dL (Cr1.5 or Cr 1.5). Significance also between CKD and CR2 at cut-off points 1.5 and 2.0 mg/dL. **Conclusion:** An increase in creatinine was observed in time 2, when compared to time 0, with a cutoff point of 1.5 mg/dL, a significant value in the context of the prognosis of the cirrhotic patient. The descriptive data also demonstrate worsening of renal function and categorization of patients two years after LT into more severe categories of chronic renal dysfunction when compared to time 0. The outcomes in postoperative CKD literature long-term liver transplantation is scarce and requires more scientific data to improve the survival of transplanted patients.

**Key-words:** Liver Transplantation. Chronic Kidney Failure. Organ Transplantation.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Categorias de Taxa de Filtração Glomerular na Doença Renal Crônica...16	
Tabela 2 - Dados sociodemográficos e características clínicas basais .....22	
Tabela 3 - Comorbidades no tempo 0 e no tempo 2.....25	



## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição para DCR no tempo 0 e no tempo 2. ....	23
Gráfico 2 - Comparação entre CR no tempo 1 e CR no tempo 2.....	24
Gráfico 3 - Comparação entre nível tacrolimus 2 e tacrolimus 1.....	24

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 - Prognóstico de DRC de acordo com TFG e CGA: KDIGO 2012.....15
- Figura 2 - Possíveis mecanismos de nefrotoxicidade aguda dos CNI.....16
- Figura 3 - Possíveis mecanismos de nefrotoxicidade crônica dos CNI.....17

## LISTA DE SIGLAS

CGA - categoria albuminúria

CH álcool - cirrose hepática por álcool

CHC - carcinoma hepatocelular

CH criptogênica - cirrose hepática de origem criptogênica

CH NASH - cirrose hepática por esteato-hepatite não alcoólica

CH VHB - cirrose hepática por vírus da hepatite B

CH VHC - cirrose hepática por vírus da hepatite C

CKD-EPI - colaboração de epidemiologia de doença renal crônica

CCr – *clearance* de creatinina

COVID-19 - doença do coronavírus 2019

CR 1 - creatinina no tempo 0

CR 2 - creatinina no tempo 2

DP - desvio padrão

DRC - doença renal crônica

DRC 1 - doença renal crônica no tempo 0

DRC 2 - doença renal crônica no tempo 2

EUA - Estados Unidos da América

CNI - inibidores da calcineurina

KDIGO - diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica

Kf - coeficiente de ultra filtração capilar glomerular

LRA - lesão renal aguda

MDRD - modificação da dieta em doença renal

MELD - modelo para doença hepática terminal

MMF - micofenolato mofetil

QA - taxa de fluxo plasmático por glomérulo

ROS - espécies reativas de oxigênio

sCr - creatinina sérica

SNGFR - taxa de filtração glomerular por néfron

Tacrolimus 1 - nível de tacrolimus sérico no tempo 0

Tacrolimus 2 - nível de tacrolimus sérico no tempo 2

TFG - taxa de filtração glomerular

TGF- $\beta$  - fator de transformação do crescimento beta

TH - transplante hepático

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 OBJETIVOS .....	18
1.1.1 Geral .....	18
1.1.2 Específicos .....	19
1.2 JUSTIFICATIVA .....	19
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>20</b>
2.1 DESENHO DO ESTUDO.....	20
2.2 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS E ASPECTOS ÉTICOS .....	20
<b>2.2.1 Seleção da amostra .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2 Variáveis estudadas .....</b>	<b>20</b>
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	20
<b>3 RESULTADO .....</b>	<b>22</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>31</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o tratamento de escolha para pacientes com algumas doenças hepáticas graves como cirrose descompensada, insuficiência hepática fulminante e carcinomas hepatocelulares que preencham os Critérios de Milão. <sup>1</sup> A primeira tentativa de transplante hepático em humanos foi realizada nos Estados Unidos da América (EUA), em 1963, utilizando um enxerto proveniente de um doador falecido, porém, em virtude de alterações de coagulação, o paciente foi a óbito. <sup>2</sup> Em 1967, obteve-se resultado favorável com 13 meses de sobrevida e óbito posterior não relacionado ao transplante em si. <sup>2</sup> Inicialmente, todos os pacientes recebiam imunossupressão básica de transplante renal (azatioprina e corticoides) e as taxas de sobrevida eram reduzidas, logo, os resultados eram desapontadores, com taxa de mortalidade de 70%. <sup>3</sup> O primeiro transplante hepático ortotópico bem-sucedido na América Latina foi realizado em 1985 e em 1988 procedeu-se o primeiro transplante hepático intervivos, em São Paulo. <sup>2</sup>

Nas últimas duas décadas houve um grande aumento do número de equipes transplantadoras no Brasil, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste, e com isso o país tornou-se o maior sistema público de transplantes do mundo. <sup>3</sup> Em 2018, ficou em segundo lugar com 2.195 transplantes hepáticos realizados, atrás apenas dos EUA, que realizou 8.256. <sup>4</sup> O Brasil, em 2019, realizou 2.245 transplantes hepáticos em 15 estados, com 74 equipes atuantes. O Espírito Santo conta com 01 equipe transplantadora que realizou 25 transplantes. <sup>4</sup> Desde 2009, o número de transplantes hepáticos no país aumentou mais de 68%. <sup>4</sup> Em dezembro de 2019, a lista de espera para transplante hepático era de 1.178 pacientes ativos (contabilizando pacientes pediátricos), com ingresso de 3.635 pacientes e mortalidade de 645. <sup>4</sup> Quanto ao Estado do Espírito Santo, 81 pacientes ingressaram na lista de espera e a mortalidade foi de 25 pacientes. <sup>4</sup> Em 2020, esse cenário sofreu uma mudança com a instalação da pandemia pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19) e diversos centros pelo mundo se depararam com esse obstáculo, precisando adaptar suas práticas e até diminuir o número de transplantes. <sup>5</sup> Os avanços na técnica e no manejo no pós-operatório imediato proporcionaram aumento da sobrevida dos pacientes transplantados, e decorrente a esse ganho, surgem novas complicações, a longo prazo, como infecções oportunistas, neoplasias, disfunções endócrinas e renais, responsáveis por aumento da morbimortalidade. <sup>6</sup>

Os imunossupressores são a classe de medicação responsável pelo aumento na sobrevida, a longo prazo, do paciente e do enxerto transplantado. <sup>7</sup> Dentre as classes de medicamentos usados na imunossupressão de paciente pós-transplante hepático estão os inibidores da

calcineurina (CNI), os corticosteróides, os inibidores do *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e o micofenolato mofetil (MMF).<sup>7</sup> Ainda não existe um marcador confiável para determinar o nível efetivo de imunossupressão, logo, a escolha dos agentes e das doses administradas é baseada na avaliação clínica e laboratorial do paciente e na resposta histológica.<sup>1</sup> São raros os pacientes que alcançam a manutenção sem uso de medicamentos imunossupressores, visto que o fígado transplantado se torna parcialmente tolerante à lesão imunomediada, desse modo, na maior parte dos casos, é preciso manter a imunossupressão durante toda a vida e o uso contínuo desses medicamentos traz consequências inevitáveis, incluindo a disfunção renal.<sup>1</sup>

A disfunção renal é um problema de saúde pública na população geral e uma complicação progressiva e cumulativa em todos os receptores de transplante de órgãos sólidos.<sup>1,8</sup> A prevalência de Lesão Renal Aguda (LRA) e de Doença Renal Crônica (DRC) em pacientes pós-transplante hepático é alta e amplamente variável, 20 a 25% e 30 a 90%, respectivamente, a depender da definição e da metodologia utilizada nos estudos.<sup>7,9</sup> LRA é definida como perda de função renal em horas a dias e é caracterizada pelo aumento da creatinina sérica (sCr) e/ou diminuição do volume de urina.<sup>10</sup> A LRA perioperatória com necessidade de terapia de substituição renal está associada a um aumento de 3 a 4 vezes na taxa de mortalidade de 30 dias pós-transplante. A LRA pós-operatória com necessidade de terapia de substituição renal também está associada ao aumento do tempo de internação hospitalar, complicações infecciosas, desenvolvimento de DRC, rejeição aguda do enxerto e diminuição da sobrevida.<sup>7,11</sup> Já a DRC é definida como estrutura ou função renal anormal, presente por mais de 03 meses consecutivos, com implicações para a saúde. É classificada com base na causa, categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e categoria albuminúria (CGA) (Figura 1).<sup>12</sup> Estima-se que o risco de desenvolver DRC dez anos após o transplante hepático é de aproximadamente 30% e com a DRC há um aumento da predisposição a eventos cardiovasculares, aumento do risco de hospitalização, mortalidade quatro vezes maior quando comparado a receptores com função renal preservada e disfunção do aloenxerto hepático.<sup>7,13</sup> São considerados fatores de risco para desenvolvimento de DRC após TH: idade, LRA pós-TH e escore do Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD) alto pré-transplante.<sup>14</sup>

**Figura 1** - Prognóstico de DRC de acordo com TFG e CGA: KDIGO 2012

Prognóstico de DRC de acordo com TFG e CGA: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente Descrição e variação		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente elevado	Moderadamente elevado	Severamente elevado
				<30 mg/g <3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e variação	G1	Normal ou elevado	≥90			
	G2	Levemente reduzido	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente reduzido	45-59			
	G3b	Moderado a severamente reduzido	30-44			
	G4	Severamente reduzido	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Legenda: Verde: baixo risco (se nenhum marcador de doença renal, não DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: muito alto risco.

Adaptado de: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1–150).

O diagnóstico de DRC baseado na creatinina sérica (sCr) é definido por valores  $\geq 2$  mg/dL e na estimativa da filtração glomerular (TFG)  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> com base no *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO)* (Tabela 1). A TFG estimada pode ser realizada através de várias fórmulas como *Cockcroft-Gault*, *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*.



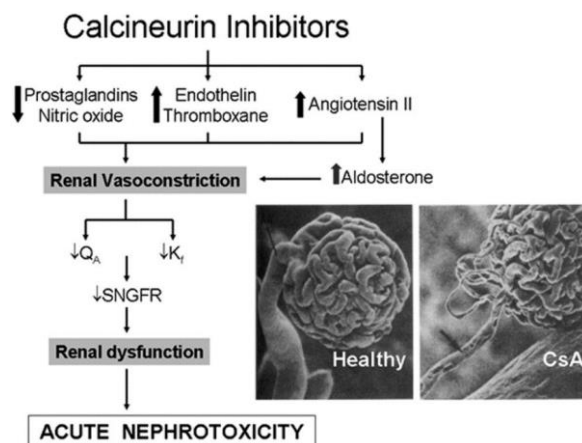
**Tabela 1** - Categorias de Taxa de Filtração Glomerular na Doença Renal Crônica

Categoria de TFG	TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Termos
<b>G1</b>	≥90	Normal ou aumentado
<b>G2</b>	60-89	Levemente diminuída*
<b>G3a</b>	45-59	Leve a moderadamente diminuída
<b>G3b</b>	30-44	Moderado a severamente diminuída
<b>G4</b>	15-29	Severamente diminuída
<b>G5</b>	<15	Falência renal

\*Relativo a valores de adultos jovens.

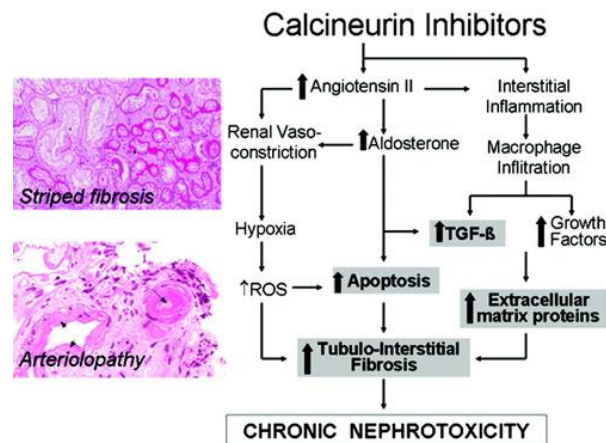
Na ausência de evidências de dano renal, nenhuma das categorias G1 e G2 preenchem critérios para DRC.

A etiologia dessas afecções renais em transplantados é multifatorial, com a nefrotoxicidade por imunossupressores e a doença renal pré-transplante, desempenhando forte papel.<sup>7</sup> A terapia imunossupressora no pós-transplante hepático geralmente inclui um CNI, relacionado à nefrotoxicidade aguda, por meio de mecanismos de vasoconstrição (Figura 2), e crônica, por meio de mecanismos ainda não muito bem estabelecidos, mas que levam à dano estrutural renal, com fibrose túbulo-intersticial (Figura 3), e por potenciais efeitos adversos renais (hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus), sendo apontada como a principal causa de insuficiência renal progressiva após o transplante de órgãos sólidos.<sup>9</sup>

**Figura 2** - Possíveis mecanismos de nefrotoxicidade aguda dos CNI

Legenda: CsA: ciclosporina A; K<sub>f</sub>: coeficiente de ultrafiltração capilar glomerular; Q<sub>A</sub>: taxa de fluxo plasmático por glomérulo; SNGFR: taxa de filtração glomerular por néfron.

Fonte: 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 Transplant. 2009 Nov;15(11):S1–34.

**Figura 3:** Possíveis mecanismos de nefrotoxicidade crônica dos CNI

Legenda: ROS: espécies reativas de oxigênio; TGF-β: fator de transformação do crescimento beta.

Fonte: 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 Transplant.* 2009 Nov;15(11):S1–34.

Outros imunossupressores foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a toxicidade renal associada aos CNI, entre eles o MMF e os Inibidores do mTOR que já comprovaram eficácia no campo de transplantes de fígado.<sup>7</sup> Entretanto, a maioria possui um índice terapêutico estreito (concentrações terapêuticas muito próximas das tóxicas) e ampla variabilidade interindividual (respostas diferentes entre os pacientes), com nenhuma das medicações imunossupressoras podendo ser considerada a droga perfeita, aquela capaz de suprimir a resposta aloimune, evitando toxicidade.<sup>7</sup> E na tentativa de diminuir a progressão da doença renal, algumas técnicas são empregadas na prática clínica como a redução de dose, substituição ou retirada de CNI.<sup>7</sup>

O tacrolimus, um CNI, tem a vantagem do controle, através da concentração sérica, sendo apontado como uma possibilidade para evitar lesão renal, e conseqüentemente DRC, por ser possível redução de dose, a depender da concentração no sangue.<sup>16</sup> Contudo, são poucas as evidências de que essas abordagens aumentem a sobrevida renal ou que atenuem a gravidade da DRC.<sup>7</sup> Os imunossupressores não são os únicos fatores de risco de comprometimento da função renal pós-transplante hepático apesar da ênfase dada a essa classe medicamentosa. Outros fatores de risco conhecidos para insuficiência renal no pós-transplante hepático são os níveis elevados de creatinina sérica no pré-transplante, diabetes mellitus pré e pós-transplante, hipertensão arterial, portadores do vírus da hepatite C, insuficiência hepática crônica e idade avançada.<sup>7,9</sup>

Na prática médica, os métodos clínicos utilizados para diagnóstico de doença renal em estágios iniciais pré e pós-transplante hepático são limitados, tornando o manejo clínico preventivo desses pacientes impreciso.<sup>7</sup> Apesar da correlação entre a creatinina sérica e a função renal, o *clearance* de creatinina (CCr) não é o melhor marcador.<sup>7</sup> A creatinina sérica pré-transplante é um dos preditores mais poderosos da sobrevida pós-transplante hepático.<sup>7</sup> Todavia, a dependência apenas da creatinina sérica muitas vezes leva à superestimação da função renal em pacientes antes do transplante, principalmente naqueles com baixo estado nutricional, baixa massa muscular, perda de peso e edema.<sup>17</sup> Medidas mais fidedignas da função renal requerem técnicas mais complicadas como depuração de inulina, de iohexol, e de iotalamato, pouco aplicadas na rotina clínica.<sup>18</sup> Por isso, devido à disponibilidade e relativo baixo custo, o *clearance* de creatinina costuma ser o valor disponível para avaliação médica da função renal.<sup>19</sup>

Um dos únicos registros na literatura sobre insuficiência renal no TH é um estudo espanhol de 2018, que se destacou por ter uma amostra maior, quando comparada a outros do mesmo tema.<sup>8</sup> Nele foram acompanhados 230 pacientes com boa função renal no pós-transplante hepático por dois anos e meio, e constatou-se que 32% tiveram redução da taxa de filtração glomerular para abaixo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nos primeiros seis meses após o transplante.<sup>8</sup> O estudo também mostrou uma tendência a estabilização e melhora durante o restante do acompanhamento e nenhum paciente progrediu para estágio terminal de doença renal com necessidade de hemodiálise ou transplante renal.<sup>8</sup> Algumas ressalvas ao estudo estão relacionadas ao tempo relativamente curto de acompanhamento, e ao fato de ser uma amostra que representa a rotina clínica da Espanha, podendo variar de acordo com a realidade de outros serviços.<sup>8</sup> Os relatos da literatura sobre desfechos e complicações, a longo prazo, da insuficiência renal no transplante hepático são escassos, mesmo com o incremento do número de transplantes realizados mundialmente.<sup>20</sup> Atribui-se esse déficit a falta da realização de um banco de dados uniforme sobre o seguimento dos pacientes.<sup>20</sup>

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar uma coorte regional de pacientes transplantados de fígado após um seguimento pós-transplante mínimo de dois anos para verificar a prevalência de Doença Renal Crônica (DRC), utilizando duas medidas atualmente empregadas na rotina médica: creatinina sérica (sCr) e Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pelo método *Cockcroft-Gault*.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar a evolução da função renal nos pacientes submetidos a transplante hepático;
- Verificar a prevalência e etiologia da insuficiência renal nos pacientes submetidos a transplante hepático;
- Identificar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de DRC nos pacientes submetidos a transplante hepático;
- Analisar epidemiologicamente os pacientes submetidos ao transplante hepático no serviço.

### 1.2 JUSTIFICATIVA

São escassas as informações sobre diagnóstico e manejo da disfunção renal dos pacientes pós-transplante hepático a longo prazo, sendo os dados e relatos da literatura internacional mínimos e os do Brasil inexistentes.<sup>20</sup> Fatores que levam a esse déficit de dados incluem a falha no acompanhamento e seguimento ambulatorial e a falta da realização de um banco de dados com informações uniformes sobre o seguimento dos mesmos.<sup>20</sup> Diante desse cenário, verifica-se a necessidade da realização de estudos que analisem dados, de forma a aperfeiçoar os desfechos dos pacientes pós-transplante hepático na tentativa de minimizar morbimortalidade, melhorando a qualidade de vida desses pacientes, e conseqüentemente, elevar os centros transplantadores brasileiros à padrões internacionais.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, longitudinal, quantitativo, descritivo das ocorrências de DRC em pacientes submetidos a transplante hepático, em um período de 14 anos, associado a revisão de literatura que incluiu epidemiologia do TH e fatores de risco, diagnóstico e estadiamento da IR após o TH. Os pacientes foram avaliados após um seguimento pós-transplante mínimo de dois anos (linha de base), em dois momentos: consulta imediatamente anterior ao transplante hepático ou, se indisponível, primeira consulta registrada (registrado como tempo 0), e consulta dois anos após o TH (registrado como tempo 2).

### 2.2 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS E ASPECTOS ÉTICOS

Os dados foram obtidos a partir da revisão de prontuários físicos de pacientes submetidos ao serviço de transplante hepático situado no Hospital Meridional em Cariacica – ES, no período de janeiro de 2005 a fevereiro de 2019, padronizada por meio da Ficha de coleta de dados de Disfunção Renal no pós-Transplante Hepático (Apêndice A), sob aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com parecer consubstanciado número 3947914.

#### 2.2.1 Seleção da amostra

Da amostra inicial de 327 pacientes submetidos ao transplante hepático, estavam disponíveis para coleta de dados 163 prontuários. A perda se dá por óbito dos pacientes e alocação de prontuário médico em arquivo diferenciado.

#### 2.2.2 Variáveis estudadas

As variáveis estudadas abordaram aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes e encontram-se discriminadas na ficha de coleta de dados de insuficiência renal no pós-transplante hepático. (Apêndice A).

O estágio da DRC foi classificado de acordo com o *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (KDIGO) (Tabela 1). Para cálculo da TFG foi utilizada a fórmula *Cockcroft-Gault*:  $CCr = \{[(140 - idade) \times peso] / (72 \times sCr)\} \times (0,85 \text{ se sexo feminino})$ .

### 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram agrupados em planilha EXCEL e analisados no programa IBM SPSS *Statistics* (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 27. Associações e comparações foram consideradas significativas no caso de valor-p < 0,05.

Variáveis de natureza categórica foram analisadas descritivamente por meio de gráficos, frequências e percentuais, já as quantitativas por meio de medidas de resumo de dados como média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Também foram realizadas representações gráficas.

A associação entre variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado ou Exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5 e tabelas na forma matricial 2 x 2).

As variáveis numéricas não apresentaram distribuição normal pelo teste de *Kolmogorov – Smirnov* ( $p < 0,05$ ). Assim, as correlações foram analisadas pelo coeficiente de correlação não paramétrico de *Spearman*. E a comparação entre os tempos (amostras pareadas) foi realizada pelo teste de *Wilcoxon*. Para comparar 3 ou mais grupos foi utilizado o teste de *Kruskall-Wallis*.

### 3 RESULTADO

Dos 163 pacientes submetidos a TH 76,1% eram do sexo masculino, com idade média de 52,9  $\pm$  10,4 anos. As características sociodemográficas e clínicas estão agrupados na Tabela 1. As indicações de transplante mais frequentes foram cirrose por álcool (19,0%) e pelo vírus da hepatite C (12,3%).

**Tabela 2** - Dados sociodemográficos e características clínicas basais

Característica	Valores
Idade ao TH (anos)	52,9 $\pm$ 10,4
Gênero (masculino/feminino)	76,1% / 23,9%
MELD	17,6 $\pm$ 6,2
Child Pugh	
-A	10,4%
-B	20,2%
-C	12,3%
-Sem informação	57,1%
Indicações de TH	
-CH álcool	19,0%
-CH VHC	12,3%
-CH VHB	7,4%
-CH NASH	6,1%
-CH criptogênica	4,9%
-Outros	50,3%

Fonte: Autoria própria.

Legenda: CH álcool: cirrose hepática por álcool; CH criptogênica: cirrose hepática de origem criptogênica; CH VHB: cirrose hepática por vírus da hepatite B; CH VHC: cirrose hepática por vírus da hepatite C; CH NASH: cirrose hepática por esteato-hepatite não alcoólica.

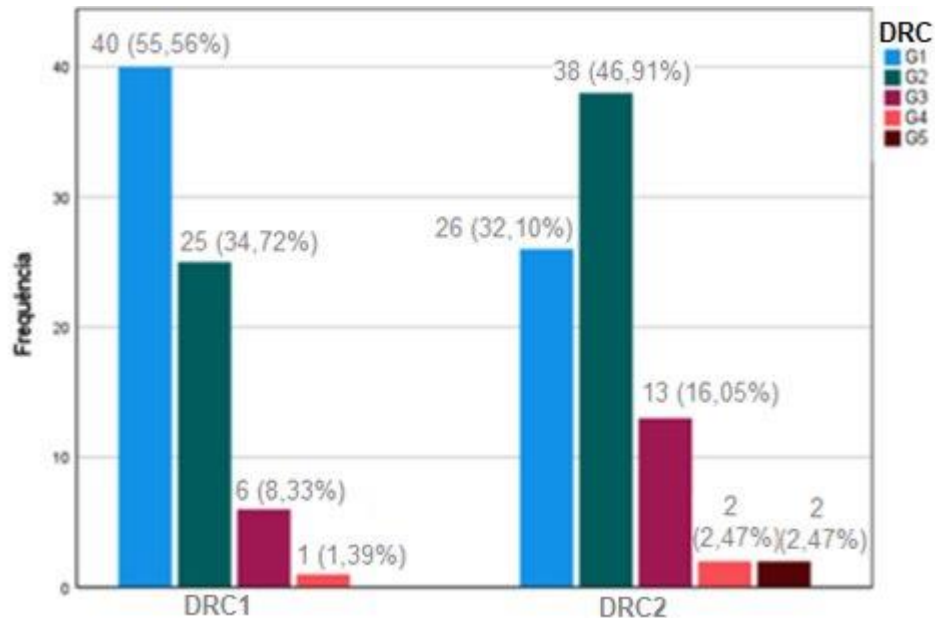
Sobre as etiologias que levaram ao transplante hepático, grande parte dos pacientes apresentaram sobreposição de etiologias, os quais foram quantificados separados dos que apresentaram as doenças isoladamente. Predominou associação de CH por VHC com carcinoma hepatocelular (CHC) e CH alcoólica com CHC, respectivamente, 7,4% e 4,9%.

A respeito do escore Child Pugh, 57,1% pacientes não possuía essa informação no prontuário e, da escala MELD, 30,1%. Alguns pacientes foram submetidos à terapia de substituição renal/dialise durante seu acompanhamento: 03 pacientes no pré-transplante (sendo que 01 após o TH seguiu em diálise contínua e 01 necessitou de diálise apenas durante o pós-operatório),

10 pacientes necessitaram de diálise no pós-operatório e 01 paciente necessitou de diálise contínua pré e manteve pós-TH.

No Gráfico 1 tem-se a distribuição para DRC no tempo 0 (DRC1) e no tempo 2 (DRC2).

**Gráfico 1** - Distribuição para DCR no tempo 0 e no tempo 2



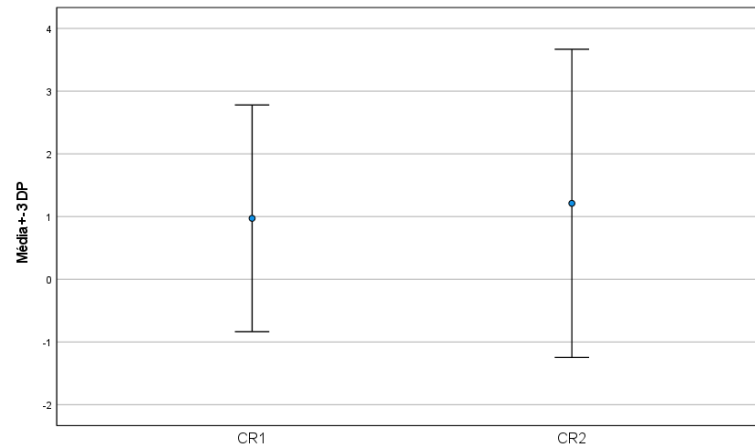
Fonte: Autoria própria.

Os valores de TFG médios no tempo 0 e no tempo 2 foram  $109,99 \pm 52,29$  e  $82,48 \pm 33,57$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Cabe ressaltar que para DRC1 faltavam informações de 91 pacientes em prontuário para cálculo de Cockcroft-Gault e para DRC2 de 82 pacientes.

No tempo 0, 8,92% dos pacientes apresentaram creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dl, aumentando para 15% dos pacientes no tempo 2. A associação entre Creatinina no tempo 0 (CR 1) e Creatinina no tempo 2 (CR 2), de acordo com o ponto de corte 1,5 ( $Cr < 1,5$  ou  $Cr \geq 1,5$ ) foi significativa ( $p = 0,009$ ). O coeficiente de correlação de Spearman para verificar a correlação entre os valores de CR1 e CR2 foi positivo (uma variável aumenta e a outra também) e fraca (valor do coeficiente = 0,377, logo,  $< 0,4$ ), mas o teste indicou correlação significativa ( $p = 0,000$ ). A associação entre CR 1 e CR 2 de acordo com o ponto de corte 2 ( $Cr < 2$  ou  $Cr \geq 2$ ) não foi significativa ( $p = 0,152$ ).

No Gráfico 2 tem-se as médias e  $\pm 3$  desvios padrões para CR1 e CR2. Quando comparados medianas e quartis para CR1 e CR2 encontrou-se um valor-p aproximadamente igual a 0,000, ou seja, a diferença foi significativa para CR1 e CR 2 ( $p < 0,05$ ).



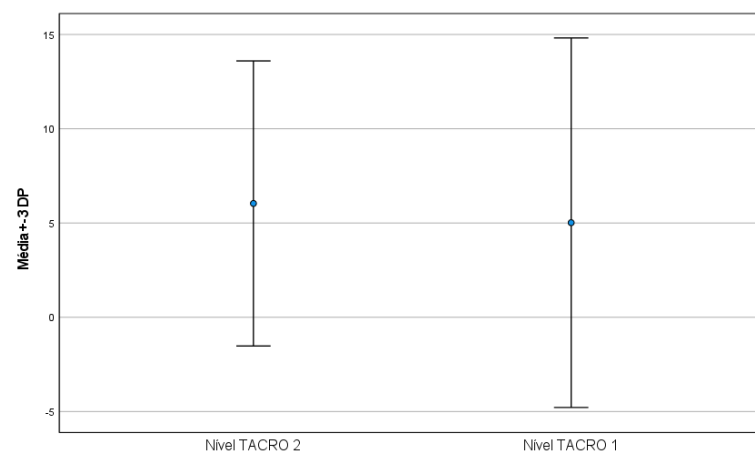
**Gráfico 2** - Comparação entre CR no tempo 1 e CR no tempo 2

Legenda: CR: creatinina; DP: desvio padrão.

Fonte: Autoria própria.

A associação entre DRC2 e CR2, de acordo com os pontos de corte 1,5 ( $Cr < 1,5$  ou  $Cr \geq 1,5$ ) e 2 ( $Cr < 2$  ou  $Cr \geq 2$ ) indicou associação significativa entre DRC2 e CR2 ( $p = 0,000$  para ambas as análises).

O valor médio de tacrolimus sérico no tempo 2 foi de 7,42 ng/mL. Quando comparados medianas e quartis para o nível de tacrolimus no tempo 0 (tacrolimus 1) e no tempo 2 (tacrolimus 2) encontrou-se um valor-p igual a 0,465, ou seja, não existe diferença significativa entre os níveis ( $p > 0,05$ ).

**Gráfico 3** - Comparação entre nível tacrolimus 2 e tacrolimus 1.

Legenda: TACRO: tacrolimus; DP: desvio padrão.

Fonte: Autoria própria.

As associações entre comorbidades dispostas na Tabela 2 na consulta tempo 0 e no tempo 2 foram significativas ( $p = 0,000$ ).

**Tabela 3 - Comorbidades no tempo 0 e tempo 2**

<b>Comorbidade</b>	<b>Tempo 0</b>	<b>Tempo 2</b>
Diabetes mellitus	26,4%	48,5%
Dislipidemia	9,2%	19,0%
Hipertensão arterial	26,4%	55,8%
Obesidade	6,2%	9,8%

Fonte: A autoria própria.

A associação entre hipertensão arterial no tempo 2 com DRC no tempo 2 e diabetes mellitus no tempo 2 com DRC no tempo 2 não foram significativas ( $p > 0,05$ ). Porém, não ter diabetes no tempo 2 foi positivamente associado a categoria G1 de DRC (resíduo  $> |1,96|$ ).

Não tiveram significância estatística associação entre: DRC no tempo 2 e MELD, DRC no tempo 2 e nível de tacrolimus no tempo 2, o uso de nefrotóxicos no tempo 0 e tempo 2, indicação de transplante por CH VHC ou CH VHB com DRC no tempo 2 e indicação de transplante por CH álcool com DRC no tempo 2.

#### 4. DISCUSSÃO

Ao comparar o perfil epidemiológico da amostra com o de outros centros transplantadores internacionais nota-se que a média de idades foi correspondente, na quinta década de vida.<sup>8,21,23</sup> O sexo masculino prevaleceu de forma unânime, compatível com o perfil epidemiológico das principais etiologias que levaram ao transplante hepático.<sup>8,21,23</sup> A respeito das etiologias, na literatura europeia e chinesa as hepatites virais predominam, em contraste com a da amostra brasileira em estudo, que sobressai a cirrose hepática por álcool, concordante com a principal causa de cirrose hepática da América Latina. De acordo com uma meta-análise, da relação entre as etiologias e a prevalência de doença renal crônica, observou-se que os piores desfechos renais estão relacionados às etiologias virais e alcoólicas.<sup>17</sup> Já o transplante hepático por doenças autoimunes demonstrou melhores desfechos em relação a função renal.<sup>17</sup> Nossa amostra não obteve associação estatística entre essas etiologias.

O uso do escore MELD é acurado na predição da mortalidade na lista de espera de transplante, mas na estimativa do prognóstico pós-transplante hepático ainda é incerto.<sup>25</sup> Uma coorte chinesa encontrou associação entre idade, LRA e MELD e desenvolvimento de DRC após um ano do transplante hepático, e no seguimento os desfechos dos portadores de DRC não foram favoráveis, incluindo sobrevida.<sup>14</sup> No presente estudo, a média de MELD foi de 17,6, com defasagem de 30,1% de dados de prontuários. Vale ressaltar também que os pacientes transplantados falecidos não foram incluídos, fator impeditivo para analisar o valor prognóstico.

Dentre os fatores de risco relacionados à piora da função renal e ao desenvolvimento de DRC, a hipertensão e a diabetes desempenham um papel importante. E o contrário também acontece, a disfunção renal pré-existente agrava o risco de desenvolvimento de diabetes pós-transplante.<sup>26</sup> Na amostra analisada neste retrospectivo, comparando o tempo 0 com o tempo 2, a prevalência de diabetes e hipertensão foi de aproximadamente o dobro (26,4% para 48,5% e 26,4% para 55,8%, respectivamente), com associações significativas. A associação de DRC no tempo 2 com hipertensão ou diabetes no tempo 2 não teve significância. Todavia, também no tempo 2, quem não tinha diabetes estava associado ao estágio G1 de DRC, sendo uma correlação temporal e não devendo ser interpretada para inferir causalidade. O estudo de Gojowy, que também analisou retrospectivamente uma coorte em 2 anos, 48% dos pacientes que realizaram o transplante de fígado foram diagnosticados com diabetes mellitus e nestes a prevalência de DRC foi quase o dobro, quando comparado aos que não possuíam.<sup>22</sup> Também

observou que 70% dos transplantados desenvolveram hipertensão arterial e nestes a DRC também mostrou resultado compatível.<sup>22</sup>

Alguns biomarcadores podem ser utilizados para a avaliação da função renal. Nesse estudo, devido à ausência de dados suficientes nos prontuários, utilizou-se como critério o aumento da creatinina sérica. Ainda que a creatinina plasmática não seja capaz de detectar precocemente a presença de DRC, uma vez que seus níveis só aumentam quando a função renal está bastante debilitada, a medida da creatinina sérica pré-transplante é um dos preditores mais poderosos da sobrevida pós-transplante hepático.<sup>7</sup> Todavia, a dependência apenas da creatinina sérica muitas vezes leva à superestimação da função renal em pacientes antes do transplante, principalmente naqueles com baixo estado nutricional, baixa massa muscular, perda de peso e edema.<sup>12, 17</sup>

Pelo KDIGO, o diagnóstico de DRC baseado na creatinina sérica é definido por valores  $\geq 2$  mg/dL ou estimativa da filtração glomerular  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Utilizamos como referência dois pontos de corte para uma comparação entre o valor da creatinina e o desenvolvimento de DRC, os valores de 1,5mg/dL e 2 mg/dL. Houve um aumento de 8,92% para 15% nos pacientes com sCr maior ou igual a 1,5 mg/dL, com associação significativa ( $p=0,009$ ), apesar do teste de correlação ser fraco ( $p=0,377$ ). Na associação com ponto de corte 2 mg/d, não houve significância estatística, entretanto, vale ressaltar que essa referência definida pelo KDIGO remete a população geral e de acordo com Piano, o uso da medida de 1,5 mg/L como parâmetro se mostrou mais acurado que os critérios da AKIN na predição do prognóstico de mortalidade intra-hospitalar dos pacientes cirróticos e com ascite.<sup>12, 27</sup>

Quando se analisa os estudos internacionais, observa-se que, durante o primeiro ano, após o transplante hepático, houve uma queda significativa da função renal. Algumas literaturas mostraram que DRC foi diagnosticada em 30% dos pacientes 12 meses após o transplante, em 37% dos pacientes no período de 24 meses após TH. Este número é elevado quando comparado à prevalência de DRC na população em geral.<sup>21,22</sup> Neste estudo, aproximadamente 90% dos pacientes no tempo 0 apresentavam função renal normal, de acordo com a TFG. Com dois anos pós-transplante, esse número caiu para aproximadamente 80%, sendo que 2,47% dos pacientes estavam no estágio 4 e 2,47% no estágio 5 de DRC, valores superiores ao esperado na população geral (0,4% para estágios 4/5).<sup>28</sup> Sabe-se que baixas TFG nos primeiros meses pós-transplante é um preditor de risco independente para DRC.<sup>8</sup> Na amostra, foram 06 pacientes em avaliação, com consulta pós transplante no tempo 0. Destes, 01 apresentava TFG reduzida (estágio 3A) e este paciente recuperou a função renal, chegando em estágio G1 aos dois anos pós-TH, situação

contrária ao normalmente verificado em literatura. Outro fator de risco conhecido para DRC subsequente é a TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> pré-transplante. Na amostra analisada, 06 pacientes com avaliação de consulta pré-TH no tempo 0 apresentavam TFG reduzida. Destes, 33,33% tiveram piora da função renal (estágio G3A para G3B e G4 para G5).

Os valores de TFG médios no tempo 0 e no tempo 2 foram  $109,99 \pm 52,29$  e  $82,48 \pm 33,57$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). No estudo realizado por Gojowy ocorreu redução similar, a média dos valores de TFG pré-transplante e 2 anos pós-transplante foram, respectivamente,  $98,6 \pm 48,3$  e  $76,9 \pm 21,3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>22</sup> No estudo realizado por Herrero, todos os pacientes pré-transplante apresentavam uma TFG  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, e ao longo de 24 meses, 32% dos paciente pós-transplante hepático tiveram uma redução da TFG para  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, com média de  $76,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>8</sup>

O tratamento imunossupressor é necessário nos pacientes após o transplante hepático, de forma que seu uso previne a rejeição do enxerto. Sabe-se que a classe mais utilizada desses medicamentos são os inibidores de calcineurina, mesmo que, o uso desta droga esteja associado à nefrotoxicidade.<sup>21,22</sup> No estudo de Gojowy, foi descoberto que a concentração mínima de tacrolimus estava relacionada a valores reduzidos de taxa de filtração glomerular, nos pacientes tratados com esse imunossupressor, a prevalência de DRC em 12 e 24 meses após transplante foi de 28% e 33%, respectivamente. Assim como este, outro estudo foi publicado demonstrando um acompanhamento de 154 pacientes submetidos a TH que utilizaram o tacrolimus por 5 anos, e o resultado foi desenvolvimento de DRC, estágio 3 em 24%. Herrero também mostrou em um estudo prospectivo observacional que a prevalência de DRC, estágio 3, foi de 26,4% e estágio 4, foi de apenas 0,5% em 30 meses após transplante.<sup>7,8,21,22</sup> Neste estudo, não houve comparação em relação ao uso, mas sim, buscou-se encontrar evidências do nível de tacrolimus sérico com a DRC. O valor médio de tacrolimus sérico no tempo 2, foi de 7,42 ng/mL. Quando comparados medianas e quartis para nível de tacrolimus no tempo 0 e no tempo 2 e o nível de tacrolimus no tempo 2 com DRC 2, não foram encontradas diferenças significativas. Portanto, há evidências de que o uso de imunossupressores acarretam o desenvolvimento de DRC, porém o nível de tacrolimus ao longo de 2 anos nesta amostra, não confirma os dados da literatura.

O presente estudo apresenta limitações como a falta de dados em prontuários o que pode gerar alguns potenciais fatores de confusão, o tempo de análise relativamente curto (2 anos), o desenho retrospectivo, a análise de um único centro transplantador e a exclusão de prontuários de transplantados falecidos. Contudo, o fato de os pacientes serem representativos da prática

clínica do Estado do Espírito Santo e a falta de dados no cenário brasileiro, despertam interesse de novas pesquisas na área.

## **5 CONCLUSÃO**

É possível observar a importância da progressão da Doença Renal Crônica no cenário do indivíduo pós-transplante hepático, que se mostra susceptível ao aparecimento de outras comorbidades, como diabetes e hipertensão, as quais também são fatores de risco para a piora da função renal. O contexto da DRC sofre uma influência multifatorial, com a nefrotoxicidade por imunossupressores e a doença renal pré-transplante sendo os mais estudados. É necessário um esforço conjunto nacional e internacional para a realização de estudos clínicos multicêntricos, prospectivos e randomizados que consigam apontar com precisão os fatores de risco da DRC, de forma a agir precocemente e objetivar a melhora da sobrevida global desses pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant* [Internet]. 2013 Jan;19(1):3–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.23566>.
2. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 1998 Jun;44(2):127–34. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42301998000200011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000200011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).
3. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB. de, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149–52. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/3Y5prPszrQg8DYQbdQLVwNs/?lang=en#>.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019) [Internet]. Registro Brasileiro de Transplantes. 2019. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>.
5. De Carlis R, Vella I, Incarbone N, Centonze L, Buscemi V, Lauterio A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on liver donation and transplantation: A review of the literature. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Mar 14;27(10):928–38. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i10/928.htm>.
6. Jadowiec CC. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(18):4438. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i18/4438.htm>.
7. 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 Transplant* [Internet]. 2009 Nov;15(11):S1–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21877>.
8. Herrero JI, Cuervas-Mons V, Gómez-Bravo MÁ, Fabregat J, Otero A, Bilbao I, et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease after liver transplant: A prospective, real-



life, observational, two-year multicenter study. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(9):538–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893577/>.

9. Varo E, Bañares R, Guilera M. Underestimation of chronic renal dysfunction after liver transplantation: ICEBERG study. *World J Transplant.* 2015;5(1):26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371159/>.

10. Levin, Adeera ; Stevens, Paul E. ; Bilous, Rudy W. ; Coresh, Josef ; De Francisco, Angel L M ; De Jong, Paul E. ; Griffith, Kathryn E. ; Hemmelgarn, Brenda R. ; Iseki, Kunitoshi ; Lamb, Edmund J. ; Levey, Andrew S. ; Riella, Miguel C. ; Shlipak, Michael G CG. Notice. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012 Mar;2(1):1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310388>.

11. Mrzljak A, Franusic L, Pavicic-Saric J, Kelava T, Jurekovic Z, Kocman B, et al. Pre- and intraoperative predictors of acute kidney injury after liver transplantation. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 Sep 26;8(18):4034–42. Available from: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v8/i18/4034.htm>.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1–150). Available from: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).

13. Thoenfer LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* [Internet]. 2018;32(1):69–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2017.03.004>.

14. Peng J-C, Li Y-J, Wang J-M, Zhu M-L, Gao Y. Incidence of chronic kidney disease after orthotopic liver transplantation in a Chinese cohort. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2020 Sep 5;24(9):806–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10157-020-01910-y>

15. Perkins JD. Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. *Liver Transplant.* 2007;13(5):767–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563933/>.

16. Ye L, Zhang Y, Tang H, Yao J, Wang G, Yang Y, et al. Prediction of chronic kidney disease progression used by calcineurin inhibitor concentration and estimated glomerular

- filtration rate early after liver transplantation. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2020;23(10):1387. Available from: <http://www.njcponline.com/text.asp?2020/23/10/1387/297935>.
17. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Nov;20(11):2305–13. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2009020171>.
  18. Santori G, Fontana I, Morelli N, Casaccia M, Di Domenico S, Varotti G, et al. A single-center analysis to evaluate kidney function parameters after liver transplantation in adult patients. *Transplant Proc* [Internet]. 2012;44(7):1992–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.017>.
  19. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: Evaluation of the critical issues. *Liver Transplant* [Internet]. 2012 Nov;18(11):1290–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.23522>.
  20. Salvalaggio PR, Caicedo JC, de Albuquerque LC, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America. *Transplantation* [Internet]. 2014 Aug;98(3):241–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-201408150-00003>.
  21. Kang GW, Lee IH, Ahn KS, Kim JD, Kwak SG, Choi DL. One-Year Follow-up of the Changes in Renal Function After Liver Transplantation in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Transplant Proc* [Internet]. 2016 May;48(4):1190–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134516002396>.
  22. Gojowy D, Kubis P, Gorecka M, Karkoszka H, Wiecek A, Adamczak M. Chronic Kidney Disease in Patients After Liver Transplantation: A Long-Term Retrospective Analysis From 1 Transplantation Center. *Transplant Proc* [Internet]. 2020 Oct;52(8):2492–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004113451931735X>.
  23. Nishi H, Shibagaki Y, Kido R, Tamura S, Nangaku M, Sugawara Y, et al. Chronic renal outcome after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(1):90–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938398/>.
  24. Melo APS, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no

Brasil, 1990 e 2015. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2017 May;20(suppl 1):61–74. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2017000500061&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500061&tlng=pt).

25. Haddad L, Cassenote AJF, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR de S, Abe JM, et al. Factors Associated with Mortality and Graft Failure in Liver Transplants: A Hierarchical Approach. Bueno V, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Aug 14;10(8):e0134874. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0134874>.

26. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: Evaluation of the critical issues. Liver Transplant. 2012 Nov;18(11):1290–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847917/>.

27. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. J Hepatol [Internet]. 2013 Sep;59(3):482–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813002766>.

28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2007 Mar 2;56(8):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332726>.

## APÊNDICE A

### FICHA DE COLETA DE DADOS DE DISFUNÇÃO RENAL NO PÓS- TRANSPLANTE HEPÁTICO

#### *DADOS GERAIS*

**Consulta:** Pré TH  Pós-TH . Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Gênero:** M  F

**Data do nascimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data do transplante:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Retransplante:** SIM  NÃO

**Indicação do transplante:** \_\_\_\_\_

**CHILD:** \_\_\_\_\_ **MELD:** \_\_\_\_\_

**Reicidiva:** SIM  NÃO . Qual? \_\_\_\_\_

**Comorbidades:**  Diabetes  Dislipidemia  Hipertensão  Obesidade

**Diálise:** SIM  NÃO . Quando:  PRE TX  PÓS-OP  CONTINUA

**Peso:** \_\_\_\_\_ **Altura:** \_\_\_\_\_ **Pressão arterial:** \_\_\_\_\_

#### *MEDICAÇÕES EM USO*

**Tacrolimus:** SIM  NÃO

**MMF:** SIM  NÃO

**Prednisona:** SIM  NÃO

**Ciclosporina:** SIM  NÃO

**Everolimus:** SIM  NÃO

**Drogas nefrotóxicas:** SIM  NÃO . Qual? \_\_\_\_\_

#### *EXAMES*

**SCr:** \_\_\_\_\_

**Nível de tacrolimus:** \_\_\_\_\_