

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

VIVIAN COSTA SOUZA

**Fatores de risco de injúria renal aguda no perioperatório do
transplante hepático**

**São Paulo
2021**

VIVIAN COSTA SOUZA

Fatores de risco de injúria renal aguda no perioperatório do transplante hepático

Relatório de Pesquisa apresentado ao
Curso de Enfermagem da Escola de
Enfermagem da Universidade de São
Paulo, a ser utilizado como Trabalho
de Conclusão de Curso

Área de Concentração: Enfermagem
Médico Cirúrgica

Orientadora: Profa. Ms. Camila Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria de
Fátima Fernandes Vattimo

São Paulo

2021

Dedicatória

A minha família, especialmente aos meus pais, que incentivam e apoiam a realização de meus objetivos e a constante busca de aprimoramento.

Agradecimentos

À Profa. Ms. Camila Lima que sempre se mostrou disponível para me auxiliar nas dificuldades enfrentadas na realização desta monografia, além de se mostrar paciente e atenciosa durante todo o processo, e por todo conhecimento passado durante esses quase dois anos.

À Profa. Dra. Maria de Fatima Fernandes Vattimo, por todo apoio na execução dessa monografia, sua experiência e disposição foi fundamental na elaboração desse trabalho.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e seus colaboradores, local onde foi colhido os dados para esta pesquisa.

Aos pacientes e familiares que aceitaram participar da pesquisa permitindo a coleta dos dados durante o período perioperatório.

Sem eles não seria possível realizar esse trabalho.

Muito Obrigado.

Normatização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de Figuras e Gráficos

Lista de Tabelas

Lista de Siglas e Abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVO	20
2.1 Objetivo principal	21
3. PROTOCOLO DO ESTUDO	22
3.1 Desenho do estudo	23
3.2 Seleção da amostra	23
3.2.1 Critérios de inclusão	23
3.2.2 Critérios de exclusão	23
3.3 Cálculo da amostra	24
3.4 Aspectos éticos	24
3.5 Avaliação dos pacientes de transplante hepático	25
3.6 Coleta de dados do paciente	25
3.7 Desfechos	25
3.7.1 Primário	25
3.8 Análise estatística	25
3.8.1 Análise estatística do CART	26
3.9 Análise estatística	25
3.9.1 Análise estatística do CART	26
4. RESULTADOS	27
4.1 Rastreamento	28
4.2 Classificação dos pacientes	29
4.2.1 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA	29
4.2.2 Classificação dos pacientes incluídos em relação a definição do grupo de IRA	29
4.3 Dados dos pacientes submetidos ao transplante hepático - Período Pré-operatório	30
4.4 Dados dos doadores cadáveres de transplante hepático - Período Pré-operatório	32
4.5 Período Intraoperatório	33
4.6 Período Pós-operatório	35
4.7 Desempenho das variáveis no perioperatório de TH pela Árvore de	

Classificação e Regressão - CART	37
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	47
7. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	49
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	55
ANEXO B - Clinical Trials	59
ANEXO C – Parecer ético da emenda do projeto	62
ANEXO D – Red Cap	64

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1.	Diagrama demonstrando os motivos de exclusão no protocolo.	28
Figura 2.	Pacientes incluídos e o diagnóstico de IRA	29
Figura 3.	Definição do grupo de IRA no estudo	29
Figura 4.	Nível de concordância pela CART no diagnóstico da IRA grave	38
Gráfico 1.	Principais causas de insuficiência hepática nos pacientes encaminhados ao transplante	31

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características demográficas dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave	30
Tabela 2.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme comorbidades	31
Tabela 3.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme as causas principais de insuficiência hepática para o transplante	32
Tabela 4.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme dados dos doadores	32
Tabela 5.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme exames laboratoriais dos doadores	33
Tabela 6.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme dados da cirurgia de transplante hepático	34
Tabela 7.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios dos pacientes durante a cirurgia de transplante hepático	34
Tabela 8.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme hemocomponentes transfundidos nos pacientes durante a cirurgia de transplante hepático	35
Tabela 9.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme diurese e balanço hídrico dos pacientes durante a cirurgia de transplante hepático	35
Tabela 10.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme variáveis de desfecho clínico	35
Tabela 11.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme diurese na sala de operação e nos primeiros sete dias de internação na UTI	35
Tabela 12.	Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme balanço hídrico na sala de operação e nos primeiros sete dias de internação na UTI	35

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADQI – *Acute Dialysis Quality Initiative*

AKI – *Acute Kidney Injury*

AKIN – *Acute Kidney Injury Network*

AVEH – Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

AVEI – Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

BH – Balanço Hídrico

CART – *Classification and Regression Tree*

CH – Concentrado de Hemácias

Cr – Creatinina

CVC – Cateter Venoso Central

CVD – Cateter Vesical de Demora

CVP – *Central Venous Pressure*

DHEF – Doença Hepática em Estágio Final

DP – Desvio Padrão

DRC – Doença renal crônica

DRPAD – Doença Renal Policística Autossômica Dominante

DVA – Drogas Vasoativas

ETCO₂ – Concentração de CO₂ no final da expiração

EUA – Estados Unidos da América

Hb – Hemoglobina

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HSA – Hemorragia Subaracnóidea

Ht – Hematócrito

IC – Índice cardíaco

ICA – *International Club of Ascites*

ICU – *Intensive Care Unit*

IOT – Intubação orotraqueal

IMC – Índice de Massa Corpórea

IRA – Injúria Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal Crônica

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

M – Masculino

ME – Morte encefálica

MELD – *Model for End-stage Liver Disease score*

mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*

MV – *Mechanical Ventilation*

Na – Sódio

OR – *Operative Room*

PaCO₂ – Pressão parcial de CO₂

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PaO₂ – Pressão parcial de O₂

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PEEP – Pressão Positiva Expiratória Final

PCR – Parada cardiorrespiratória

PVC – Pressão Venosa Central

RBC – *Red blood cell*

Re-tx – Retransplante

RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function e, End-stage kidney disease*

RNI – Relação Normatizada Internacional da atividade da protrombina

SAH – *Subarachnoid hemorrhage*

SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*

SHR – Síndrome hepatorrenal

SAT – Saturação de O₂

SO – Sala Operatória

SOFA – *Sequential organ Failure Assessment*

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

TCE – Trauma crânioencefálico

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmica Pirúvica

TRS – Terapia Renal Substitutiva

U – Ureia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

Resumo

SOUZA VC. *Fatores de risco de injúria renal aguda no perioperatório do transplante hepático*. [Monografia]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2021.

Introdução: O transplante hepático é a via final de terapia para inúmeras causas de falência hepática. Apesar disto, existem complicações inerentes ao procedimento, sendo a Injúria Renal Aguda (IRA) uma complicações comum nos pacientes submetidos ao transplante. **Objetivo:** O objetivo dessa pesquisa é identificar fatores de risco para IRA nos períodos pré, intra e pós-operatório em pacientes submetidos ao transplante hepático. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte, observacional e prospectivo realizado com dados de 100 pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre junho de 2013 e junho de 2015. Foi utilizado a *Classification and Regression Trees* (CART) para desenvolver uma árvore de decisão com as variáveis no perioperatório que melhor determinam o grupo de IRA grave. **Resultados:** Segundo o critério KDIGO, 89 pacientes transplantados (89%) desenvolveram IRA nos primeiros sete dias pós-transplante, utilizando a subclassificação da ICA os grupos foram categorizados em KDIGO 0 e 1A (37, 37%) como grupo não IRA/IRA leve, e os KDIGO 1B, 2 e 3 (63, 63%) foram sumarizados como o grupo IRA grave. Os principais fatores associados ao desenvolvimento de IRA grave no período perioperatório: Pré-operatório: maior escore do MELD funcional; AVEI ou HSA como causa de morte encefálica e doador que apresentava maior concentração de plaquetas; Intra-operatório: maior tempo de anestesia, de cirurgia e de hepatectomia; menor PVC<, menor ETCO₂<; maior volume de infusão de CH, de albumina e de *cell saver* e menor volume de diurese na SO; Pós-operatório, maior tempo de DVA, de VM, de internação na UTI e hospitalar; maior escore SAPS e SOFA na admissão da UTI e menor volume de diurese durante a internação na UTI. Na análise de decisão usando a CART, as melhores variáveis para determinar IRA grave, por ordem de concordância, foram: tempo de VM >1,5 dias, tempo de anestesia maior que 12 horas, plaquetas do doador maior que 135 mil, diurese menor 225 ml em 24 horas e idade menor 51 anos; juntos apresentaram uma precisão no diagnóstico de IRA grave de 86%. **Conclusão:** O reconhecimento precoce da IRA, em especial no pré e intra-operatório podem ser ferramentas úteis para indicar um manejo terapêutico adequado. Mais estudos são necessários para esclarecer a associação do doador e achados como maior concentração de plaquetas com a IRA grave.

Descritores: Transplante de Fígado. Fatores de Risco. Lesão Renal Aguda. Período Perioperatório.

Abstract

SOUZA VC. *Risk factors of acute kidney injury in the perioperative of liver transplant.*

[Monografia]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2021.

Introduction: Liver transplantation is the ultimate therapy for several causes of liver failure. Despite this, there are complications inherent to the procedure, with Acute Kidney Injury (AKI) being a common complication in patients undergoing transplantation. **Objective:** The objective of this research is to identify risk factors for AKI in the pre, intra and postoperative periods in patients undergoing liver transplantation. **Methods:** This is a cohort, observational and prospective study conducted with data from 100 patients undergoing liver transplantation at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo between June 2013 and June 2015. We used the Classification and Regression Trees (CART) to develop a decision tree with the variables in the perioperative period that best determine the IRA serious group. **Results:** According to the KDIGO criteria, 89 transplant patients (89%) developed AKI in the first seven days after transplantation, using the ICA subclassification, the groups were categorized into KDIGO 0 and 1A (37, 37%) as a non-AKI / mild AKI group, and KDIGO 1B, 2 and 3 (63, 63%) were summarized as the severe AKI group. The main factors associated with the development of severe AKI in the perioperative period: Preoperative: higher functional MELD score; ischemic stroke or SAH as a cause of brain death and donor who had a higher concentration of platelets; Intraoperative: longer anesthesia, surgery and hepatectomy; lower CVP<, lower ETCO2 <; higher volume of RBC infusion, albumin and cell saver and lower volume of diuresis in the OR; Postoperatively, it appears that the severe ARF group had a longer duration of vasoactive drugs, MV, ICU stay and hospital stay; higher SAPS and SOFA score at ICU admission and lower volume of diuresis during ICU stay. Using all the predictive variables of severe AKI in the perioperative period, the best for accuracy in determining severe AKI was constructed by CART, being selected in order of agreement, respectively: MV time> 1.5 days, anesthesia time greater than 12 hours, donor platelets greater than 135000, diuresis less than 225 ml in 24 hours and age less than 51 years; together, it has an accuracy in the diagnosis of severe AKI of 86%. Patients with severe AKI had a greater need for RRT and higher mortality in 60 days. **Conclusion:** Early recognition of AKI, especially in the pre- and intra-operative period, can be useful tools to indicate an adequate therapeutic management. Further studies are needed to clarify the donor's association and findings such as a higher concentration of platelets with severe AKI.

Descriptors: Liver Transplantation. Risk Factors. Acute Kidney Injury. Perioperative Period.

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

O número de pessoas com Doença Hepática em Estágio Final (DHEF) crescente nas décadas, resultando em maior tempo de espera para enxerto de um fígado. Em 2018, no Brasil, 2908 pacientes ingressaram na lista de espera para o transplante hepático, e, em dezembro do mesmo ano, enquanto 1184 pacientes aguardavam o transplante, 1253 não sobreviveram durante a espera (1). Devido à alta mortalidade em lista de espera, o critério de alocação de transplante hepático é diferente de outros órgãos como rins, pâncreas e pulmões, sendo utilizado o critério de gravidade *Model for End-stage Liver Disease score* (MELD) desde 2006, no Brasil (2,3). O MELD é baseado nas dosagens de creatinina sérica (função renal), bilirrubina total e determinação da Relação Normatizada Internacional da atividade da protrombina (RNI) (3). Quanto maior o escore do MELD, maior é o comprometimento da função renal. Esse critério confirma a relação direta entre função renal e função hepática (4,5).

A injúria renal aguda (IRA), por sua vez, é uma síndrome complexa caracterizada pela diminuição abrupta da função renal, clinicamente baseada em alterações na creatinina sérica e no volume de urina. O diagnóstico uniforme da IRA foi um desafio por muitas décadas, pois não se encontrava um consenso entre os critérios utilizados para o diagnóstico dessa disfunção, resultando, assim, em mais de 35 definições diferentes relatadas na literatura para diagnosticar a IRA (6). Em 2004, a ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) elaborou o critério RIFLE (R: risco (*risk*); I: injúria (*injury*); F: falência (*failure*); L: perda da função renal (*loss of kidney function*) e; E: doença renal em estágio final (*end-stage kidney disease*)) como uma forma de definir e estratificar o estágio da IRA. Na classificação RIFLE eram consideradas as alterações na creatinina sérica ou de filtração glomerular e/ou diurese. Em 2007, a AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) propôs modificações para incluir pequenas alterações nos níveis de creatinina sérica quando elas ocorrem em um período de 48 horas, objetivando aumentar a precisão e especificidade do diagnóstico de IRA (7,8,9). A partir de 2012, o critério da *Kidney Disease International Global Outcomes* (KDIGO) tem sido utilizado para o diagnóstico e classificação da IRA, sendo que ele consiste na unificação dos critérios AKIN e RIFLE (8). Destaque-se que o fluxo de urina, usado no KDIGO como marcador de função renal, pode não revelar o real desempenho da função renal, visto que muitos pacientes apresentam IRA sem oligúria. Adicionalmente, o *International Club of Ascites* (ICA) não recomenda a utilização do débito urinário no diagnóstico da IRA, por considerarem que

esse critério não se aplica a pacientes com cirrose, uma vez que pacientes apresentam oligúria com função renal preservada, enquanto que outros com baixa taxa de filtração glomerular (TFG) podem apresentar alto fluxo urinário devido ao uso de diuréticos (10).

A IRA é uma complicação comum no pós-operatório de transplante hepático, sendo que a incidência varia entre 12% e 80% nos pacientes transplantados (5). O diagnóstico da IRA está associado a complicações imediatas como: sobrecarga de volume, acidose metabólica e desequilíbrio eletrolítico. Os fatores de desenvolvimento da IRA incluem o período pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório. O reconhecimento destes fatores pode auxiliar na prevenção de risco para o desenvolvimento ou agravamento da IRA. O impacto da IRA no perioperatório de transplante hepático pode se traduzir em maior tempo de droga vasoativa, de ventilação mecânica, de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e hospitalar, maior chance de rejeição, perda do enxerto e maior mortalidade (11). Embora muitos pacientes se recuperem após a função renal se restabelecer, cerca de 18,1% evoluem para doença renal crônica (DRC) e 4,8% para doença renal em estágio final em cinco anos após o transplante (12,13,14).

Dessa forma, sendo a IRA considerada um fator independente de mortalidade, alguns fatores no perioperatório de transplante hepático podem propiciar ou agravar seu desenvolvimento. No pré-operatório, certas características do doador hepático podem influenciar o desenvolvimento da IRA em transplantados e o receptor do órgão também pode ter fatores que predispõem o surgimento desse agravamento, como a síndrome hepatorrenal (SHR), caracterizada por vasodilatação arterial, principalmente nos vasos sanguíneos da circulação esplâncnica, e severa vasoconstrição renal, que pode ser considerada o principal fator de risco para o surgimento da IRA (15). Pacientes que possuem alto escore no MELD e DHEF ou disfunções renais pré-existentes também têm uma maior probabilidade de desenvolver IRA (5). Há também agravos que afetam o fígado e outros órgãos, inclusive os rins, um exemplo é a doença hepática policística, uma doença genética classificada como doença hepática policística e doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Os cistos hepáticos são a principal característica clínica da doença hepática policística e as manifestações em outros órgãos são mais frequentes na DRPAD, sendo que muitos pacientes adultos com DRPAD podem desenvolver doença renal em estágio final (16).

No intraoperatório, alguns eventos e complicações podem acometer órgãos e sistemas, inclusive os rins. Por exemplo; o grande tempo de clampeamento do órgão,

que corresponde ao momento de retirada do fígado incapacitado e o pinçamento da veia cava inferior até o momento do reperfusão do mesmo vaso (*anhepatic phase*); maiores períodos de clampeamento estão associados à hipóxia renal e ao desenvolvimento da IRA (17). O tempo de isquemia do órgão transplantado, perda de sangue, sobrecarga hídrica (12,18), uso de noradrenalina (19) e a síndrome da pós-reperfusão (5,12) também são considerados elementos importantes no surgimento do agravo, além de o uso de *Cell saver* (20) e a ocorrência de hiperglicemia no intraoperatório (12).

Já no pós-operatório, infecções que evoluem para sepse afetam diretamente os rins, visto que recebem 25% do débito cardíaco e consequentemente a administração de antibióticos podem causar nefrotoxicidade, afetando negativamente sua função (19). A IRA é uma complicação comum na sepse e no choque séptico, sendo que pacientes que tiveram IRA relacionada à sepse têm uma maior mortalidade quando comparados aos pacientes que desenvolveram IRA, mas não tiveram sepse. O mecanismo fisiopatológico da sepse é caracterizado pela vasodilatação generalizada que leva à diminuição da resistência vascular sistêmica e à diminuição de volume circulante, que tem como algumas de suas consequências a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a secreção de vasopressina que resultam na vasoconstrição renal com retenção de sódio e água (21).

Deve-se considerar também que o uso de imunossupressores, como a ciclosporina e o tacrolimus, pertencentes à classe dos inibidores da calcineurina, podem levar à IRA, por conta de sua nefrotoxicidade (3,22). Por essa razão, procura-se reduzir a dose destes imunossupressores ou tenta-se a associação com imunossupressores de outras classes, como ao micofenolato de mofetila ou ao sirolimus, este último pertencente ao grupo de inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (23). Novas evidências também apontam que o tratamento conjunto de tacrolimus e everolimus, outro inibidor da mTOR, pode levar a uma melhora significativa da função renal se comparado com o uso exclusivo de tacrolimus (24).

Diante do cenário pouco animador quando a doença hepática avança e compromete a função renal, a hipótese desse estudo é que o conhecimento a respeito dos fatores de risco para IRA entre os pacientes de transplante hepático podem colaborar para a tomada de decisões clínicas e reduzir as complicações renais, principalmente aquelas que podem evoluir para a doença renal crônica.

O enfermeiro exerce papel de cuidado ao "ser humano, indivíduo, família e comunidade" e é "parte integrante da equipe de saúde" (25) e está envolvido com todo

o processo, assistindo ao paciente desde a admissão hospitalar até o pós-operatório do transplante hepático. Durante todo esse período, é essencial verificar, identificar e intervir em fatores de risco modificáveis de IRA, tendo como objetivo a total recuperação do paciente transplantado, contribuindo para o melhor desfecho operatório e prognóstico mais favorável desse doente crônico.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Identificar os fatores de risco de IRA no pré-operatório, intraoperatório e no pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante hepático.

3. Protocolo do Estudo

3. PROTOCOLO DO ESTUDO

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, observacional e prospectivo, realizado em pacientes no perioperatório de transplante hepático. Foram acompanhados os pacientes maiores de 18 anos, no pré, no intra e no pós-operatórios de transplante hepático. Os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram acompanhados após sua inclusão no estudo.

Esse estudo utiliza parte do banco de dados de uma dissertação de mestrado entregue em 2017 que tinha como objetivo analisar o diagnóstico e a aplicabilidade dos biomarcadores da IRA no período perioperatório de transplante de fígado.

3.2 Seleção da amostra

O protocolo foi apresentado aos pacientes maiores de 18 anos, no pré-operatório de transplante hepático, que possuíam os critérios de inclusão e não os de exclusão, sendo que os que aceitaram em participar deste estudo assinaram o termo de consentimento. Em caso de impossibilidade física ou mental, o TCLE foi assinado por um representante legal.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Idade maior do que 18 anos.
- Pacientes ativos em lista de espera de transplante hepático.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.2.2 Critérios de exclusão

- Retransplante de fígado.
- Transplantes combinados.
- Transplantados renais.
- Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) dialítica.
- Pacientes anúricos.

- Pacientes em tratamento dialítico no pré-operatório de transplante hepático.

3.3 Cálculo da amostra

O cálculo da amostra foi baseado no objetivo principal do estudo da dissertação de mestrado, de avaliar se o padrão de elevação do biomarcador pode preceder o diagnóstico da IRA baseado na creatinina. Baseado em estudos epidemiológicos em transplante hepático, e aplicando-se o critério da creatinina sérica da classificação de KDIGO, estimou-se que a incidência de IRA na população de pacientes críticos com critérios de alto risco seria de 70% em 7 dias. Os estudos experimentais e alguns estudos clínicos comparando o tempo para diagnóstico da IRA mostram que os biomarcadores precoces apresentam elevação entre 24 a 48 horas antes da creatinina sérica em pacientes que evoluem com IRA. Com esses dados, calculou-se que, para mostrar a diferença de, pelo menos, 1 dia entre o diagnóstico baseado em biomarcadores precoces (60% da população nas primeiras 24/48h) e a classificação atual (30% da população nas primeiras 24/48h), baseada na creatinina sérica, em 25% dos pacientes com IRA, com poder de 80% e um erro alfa de 0,05, precisaríamos incluir 101 pacientes no estudo.

3.4 Aspectos éticos

O estudo dos biomarcadores recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Antes do início da apresentação do instrumento de pesquisa, a pesquisadora explicou aos pacientes ou a seu representante legal a finalidade e a relevância do estudo, sendo enfatizado que a recusa do paciente não implicaria em qualquer prejuízo ao seu tratamento. Assim, foi obtido o consentimento dos pacientes (Anexo A) que concordaram em participar da pesquisa. Após assinatura do TCLE, a história clínica do paciente foi coletada, com base nas informações do prontuário.

O protocolo foi registrado no Clinical Trials, estando disponível em <https://clinicaltrials.gov> pelo identificador NCT 02095431 desde março de 2014, conforme Anexo B.

Para a realização dessa monografia foi realizada a submissão de uma nova emenda para Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) que aprovou a utilização do banco de dados com o

objetivo de avaliar dos fatores de risco de IRA. A aprovação desse novo projeto encontra-se no anexo C.

3.5 Avaliação dos pacientes de transplante hepático

A inclusão dos pacientes maiores de 18 anos ocorreu em dois momentos:

- No ambulatório do fígado (Prédio dos Ambulatórios, 4º. andar), foram abordados pacientes ativos em lista de espera de transplante de fígado do HCFMUSP que apresentaram o MELD maior do que 15, não demonstraram nenhum dos critérios de exclusão e assinaram o TCLE. Foi realizada visita eletiva, todas às quintas-feiras, às 14 horas, quando os pacientes passavam em consulta de rotina na Coordenação do Transplante para a atualização do MELD ou inclusão na lista.
- No pré-operatório de transplante hepático, pacientes internados, que se encontravam ativos na lista de espera de transplante hepático, foram incluídos como prioridade não abordados anteriormente no ambulatório e não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão e assinaram o TCLE.

3.6 Coleta de dados do paciente

Após assinatura do TCLE, foram coletados, do prontuário médico, dados relativos à história, aos antecedentes e às comorbidades do paciente. Dados laboratoriais e clínicos foram registrados em folha específica, conforme o protocolo (Anexo D).

3.8 Desfechos

3.8.1 Primário

- O desfecho primário do estudo foi avaliar os fatores de risco no desenvolvimento de IRA no perioperatório de transplante hepático.

3.9 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em número (%) e as variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão, as variáveis não-paramétricas foram expressas como mediana e percentis de 25-75.

A distribuição gaussiana foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a correlação (análise) da variável contínua com distribuição normal, utilizou-se o teste t ou teste de Pearson e, para variáveis contínuas com distribuição não-normal, utilizamos o teste de Mann-Whitney (Wilcoxon rank) ou o teste de Spearman. Os dados categóricos foram comparados utilizando qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados com significância estatística. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20 (Chicago, Illinois).

3.9.1 Análise estatística do CART

A *Classification and Regression Tree* (CART) é uma análise não paramétrica, que combina valores de variáveis, na qual estas são classificadas por ordem de melhor discriminação. No nosso estudo, a hipótese seria qual variável tem a melhor discriminação entre os pacientes com IRA grave e sem IRA/IRA leve.

A combinação das variáveis e os possíveis valores de corte usados para a classificação são determinados através de exaustiva pesquisa de todas as possibilidades no algoritmo da CART 50.

Os resultados são apresentados na árvore de decisão, com muitas variáveis. A seleção dessas variáveis é baseada em qual delas melhor discrimina os grupos definidos – por ordem de concordância com o diagnóstico, a acurácia, a sensibilidade e a especificidade, quando é demonstrado um valor de corte. Trata-se de uma estratégia útil no nosso cenário, no qual foram analisadas várias variáveis no pré, intra e pós-operatório. O resultado da árvore permite exemplificar, na prática clínica, qual são os principais fatores de risco na determinação do grupo com IRA grave. As demais variáveis melhoram a performance da primeira, aumentando a probabilidade de concordância do diagnóstico correto.

A análise da CART foi realizada usando o pacote R “tree” no R (versão 3.3.1, 2016).

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Rastreamento

A inclusão dos pacientes elegíveis para o estudo foi realizada em dois momentos: no ambulatório do fígado, abordando os pacientes ativos em lista de espera de transplante de fígado com MELD maior do que 15, e no pré-operatório, nos pacientes incluídos como prioridade, não abordados anteriormente no ambulatório. O TCLE foi coletado para todos os pacientes que aceitaram participar do estudo.

De junho de 2013 a junho de 2015, 189 pacientes foram submetidos a transplante de fígado (Figura 1). Dos 138 pacientes elegíveis para o estudo, 100 pacientes foram incluídos nele.

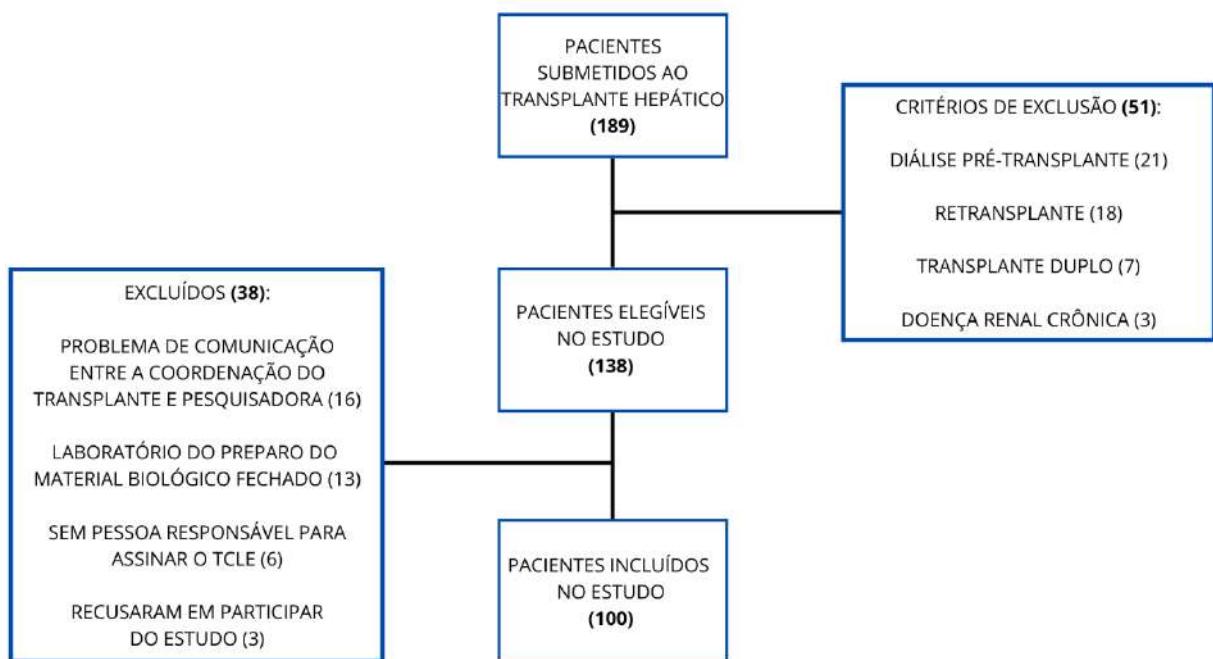


Figura 1. Diagrama demonstrando os motivos de exclusão no protocolo.

Dos 189 pacientes submetidos a transplante hepático no período, 21 estavam em diálise pré-transplante, 18 retransplante, 7 foram submetidos a transplante duplo e 3 apresentavam doença renal crônica. Entre 138 pacientes elegíveis para o estudo, em 16 houve problema na comunicação da coordenação do transplante com a pesquisadora executante, em 13 casos o laboratório da nefrologia, responsável pelo preparo das amostras, estava fechado, 3 pacientes se recusaram a participar do estudo e 6 não tinham familiar responsável para assinar o TCLE.

4.2 Classificação dos pacientes

4.2.1 Classificação dos pacientes incluídos em relação à IRA

O diagnóstico da IRA foi realizado pelo critério do KDIGO, baseado apenas no critério da creatinina sérica: aumento de 0,3mg/dl em 48 horas ou >1,5 do valor de referência em 7 dias. A creatinina de referência foi considerada no lugar da creatinina de base, sendo o menor valor da última semana antes do transplante e, na ausência deste valor, foi utilizada creatinina do pré-operatório.

Foram diagnosticados 89 pacientes (89%) com IRA na primeira semana pelo critério KDIGO baseado na creatinina sérica.

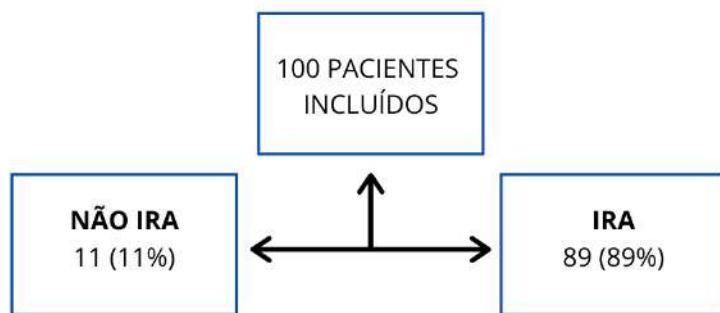


Figura 2. Pacientes incluídos e o diagnóstico de IRA

4.2.2 Classificação dos pacientes incluídos em relação à definição do grupo de IRA

Os grupos foram divididos entre o KDIGO máximo atingido na primeira semana de pós-operatório. O KDIGO máximo atingido nos 7 dias pós-operatórios foram: KDIGO 1 (32), KDIGO 2 (24) e KDIGO 3 (33). A subclassificação do KDIGO 1, conforme o critério da ICA, foi KDIGO 1A – vinte e seis pacientes e KDIGO 1B – seis pacientes. Os grupos foram summarizados em não IRA/IRA leve definidos como KDIGO 0 e 1A com trinta e sete pacientes e o grupo IRA grave, com os KDIGO 1B, 2 e 3 com sessenta e três pacientes. Conforme a figura abaixo:

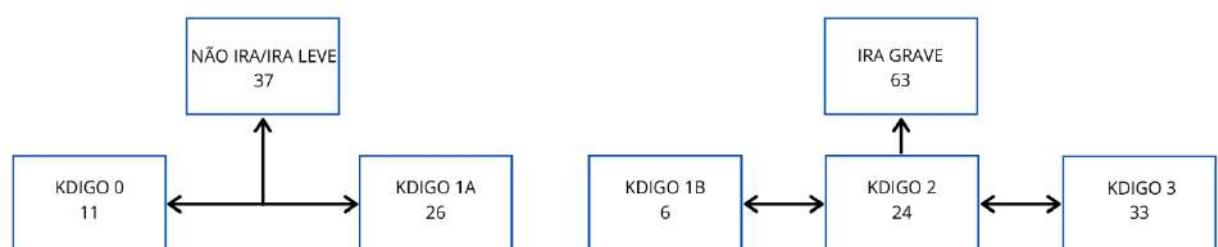


Figura 3. Definição do grupo de IRA no estudo

4.3 Dados dos pacientes submetidos ao transplante hepático - Período Pré-operatório

Os resultados das características demográficas estão representados na Tabela 1. Não houve diferença significativa quanto às distribuições: idade, sexo, IMC, raça e estado civil nos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave. O MELD funcional é determinado pela fórmula: $3,8 [\log \text{e bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 [\log \text{RNI}] + 9,6 [\log \text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,4$, enquanto o MELD do transplante é definido pelo valor da fórmula somado com as pontuações de situações especiais. Pacientes do grupo IRA grave apresentam MELD funcional maior. Houve distribuições semelhantes quanto ao MELD do transplante de fígado.

Tabela 1. Características demográficas dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave.

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Idade	100 (100)			
Sexo (M)	58 (12,25)	56,80 (12,81)	54 (11,13)	0,123
IMC	64 (64)	26 (40,6)	38 (59,4)	0,31
Raça	26 (4,38)	25,67 (3,14)	26,05 (5,18)	0,476
Branco	86 (86)	32 (37,2)	54 (62,8)	
Mulato	06 (06)	01 (16,7)	05 (83,3)	
Negro	06 (06)	03 (50)	03 (50)	0,649
Amarelo	02 (02)	01 (50)	01 (50)	
Estado Civil				
Casado	63 (63)	20 (32)	43 (68)	
Solteiro	21 (21)	09 (43)	12 (57)	
Amasiado	07 (07)	03 (43)	04 (57)	0,63
Viúvo	05 (05)	03 (60)	02 (40)	
Divorciado	04 (04)	02 (50)	02 (50)	
MELD funcional	15 (11 – 19)	13 (10 – 17)	16 (13 – 22)	0,01
MELD transplante de fígado	29 (29 – 29)	29 (29 – 29)	29 (29 – 29)	0,96

Os dados são representados em n e (%) para as variáveis categóricas, mediana e percentil 25 – 75 para as variáveis não paramétricas e, média e DP para as variáveis paramétricas, conforme sua distribuição calculada pelo teste de Shapiro-Wilk. M (masculino), IMC (índice de massa corpórea).

A tabela 2 traz a distribuição das comorbidades apresentadas pelos pacientes encaminhados ao transplante hepático. As comorbidades mais presentes nesse grupo foram, respectivamente, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), seguidos pelos comportamentos de riscos, como tabagismo e etilismo. O hipotireoidismo, apesar de menos frequente, também foi uma comorbidade presente no grupo. A distribuição dessas comorbidades entre esses pacientes foi semelhante nos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave.

Tabela 2. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme comorbidades

Comorbidades	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Diabetes Mellitus	28 (28)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,25
Ex-Tabagismo	28 (28)	11 (39,3)	17 (60,7)	0,819
Ex-Etilismo	22 (22)	09 (41)	13 (59)	0,803
Hipertensão Arterial Sistêmica	33 (33)	11 (33,3)	22 (66,7)	0,66
Hipotiroidismo	13 (13)	05 (38,5)	08 (61,5)	1,00

Os dados são expressos em n e (%) conforme sua distribuição.

As causas que levaram os pacientes à insuficiência hepática e, consequentemente, ao transplante de fígado (Gráfico 1 e Tabela 3) tiveram distribuição semelhante nos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave; sendo a causa mais prevalente no grupo é o vírus da hepatite C, representando 46 casos (46%), seguida da cirrose alcoólica, com 13 casos (13%), e da cirrose criptogênica, com 12 casos (12%), representando mais de 70% das patologias do transplante de fígado.

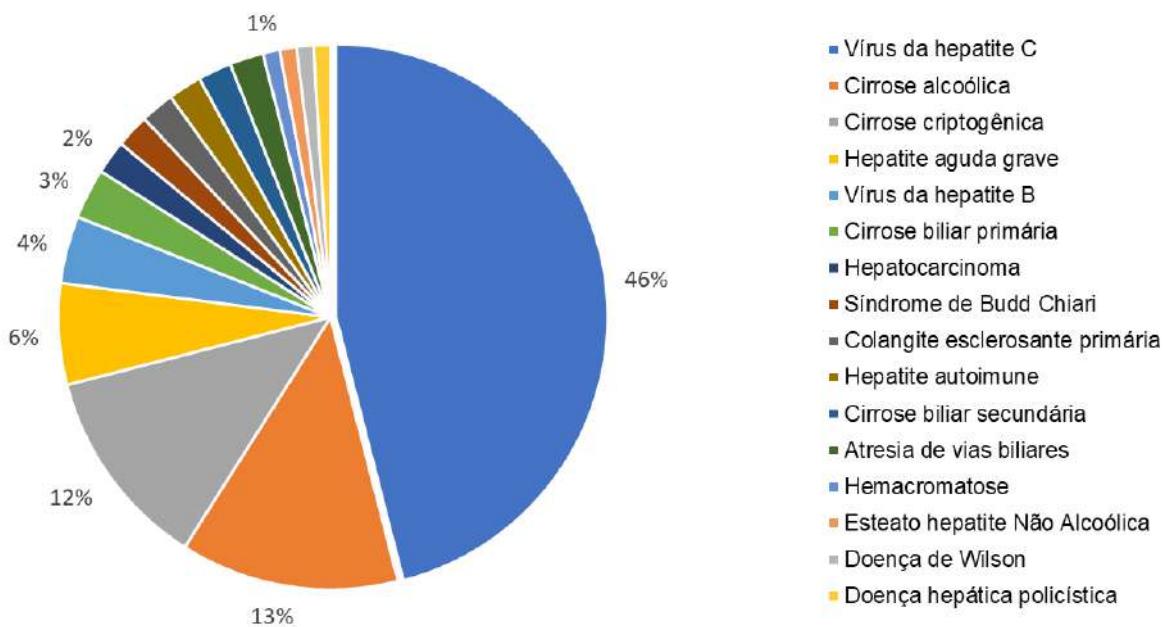
Gráfico 1. Principais causas de insuficiência hepática nos pacientes encaminhados ao transplante

Tabela 3. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme as causas principais de insuficiência hepática para o transplante

Insuficiência hepática para transplante	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Vírus da hepatite C	46 (46)	14 (30,4)	32 (69,6)	0,44
Cirrose alcoólica	13 (13)	07 (53,8)	06 (46,2)	0,68
Cirrose criptogênica	12 (12)	05 (42)	07 (58)	0,96
Hepatite aguda grave	06 (06)	02 (33,3)	04 (66,7)	0,64
Vírus da hepatite B	04 (04)	03 (75)	01 (25)	0,7
Cirrose biliar primária	03 (03)	02 (67)	01 (33)	0,35
Hepatocarcinoma	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,79
Síndrome de Budd Chiari	02 (02)	00 (00)	02 (100)	0,23
Colangite esclerosante primária	02 (02)	00 (00)	02 (100)	0,23
Hepatite autoimune	02 (02)	00 (00)	02 (100)	0,79
Cirrose biliar secundária	02 (02)	02 (100)	00 (00)	0,08
Atresia de vias biliares	02 (02)	01 (50)	01 (50)	0,79
Hemacromatose	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,4
Esteato hepatite Não Alcoólica	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,4
Doença de Wilson	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,4
Doença hepática policística	01 (01)	00 (00)	01 (100)	0,22

Os dados são expressos em n (%) conforme sua distribuição.

4.4 Dados dos doadores cadáveres de transplante hepático - Período Pré-operatório

Dos 100 pacientes submetidos ao transplante hepático, 85 foram doadores cadáver, os dados destes doadores seguem na Tabela 4:

Tabela 4. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme dados dos doadores.

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Idade	38,87 (16,50)	41 (16)	37 (16,82)	0,12
Sexo (M)	64 (64)	20 (35,7)	36 (64,3)	0,56
IMC	21,99 (11,75)	20,44 (3,91)	22,78 (14,14)	0,73
Raça				
Branco	62 (62)	24 (38,7)	38 (61,3)	
Mulato	16 (16)	6 (37,5)	10 (62,5)	
Negro	2 (2)	0 (0)	2 (100)	0,54
Amarelo	0 (0)	0(0)	0 (0)	
Causa da ME				
AVEH	20 (20)	12 (60)	8 (40)	
AVEI	12 (12)	2 (16,7)	10 (83,3)	
HSA	18 (18)	3 (16,7)	15 (83,3)	
TCE	35 (35)	16 (45,7)	19 (54,3)	
Tempo UTI (dias)	5,15 (4,01)	5,03 (3,40)	5,22 (4,37)	0,71
Tempo de IOT (dias)	5,09 (3,8)	4,93 (3,30)	5,18 (4,16)	0,85

Uso de DVA	76 (88)	30 (39,5)	46 (60,5)	0,56
PCR	15 (18)	8 (53,3)	7 (46,7)	0,27

Os dados são representados em n e (%) para as variáveis categóricas e média e DP para as variáveis paramétricas, conforme sua distribuição calculada pelo teste de Shapiro-Wilk. M (masculino), IMC (índice de massa corpórea). ME (morte encefálica), AVEH (acidente vascular encefálico hemorrágico), AVEI (acidente vascular encefálico isquêmico), HSA (Hemorragia subaracnóidea), TCE (trauma cranoencefálico), UTI (Unidade de Terapia Intensiva), IOT (intubação orotraqueal), DVA (drogas vasoativas), PCR (parada cardiorrespiratória).

A tabela 4 traz informações demográficas dos doadores além da causa de morte encefálica e condições durante a internação na UTI. As variáveis idade, sexo, IMC, raça, tempo de internação na UTI, tempo de intubação orotraqueal (IOT), uso de drogas vasoativas (DVA) e ocorrência de parada cardiorrespiratória (PCR) tiveram distribuições semelhantes entre os grupos não IRA/IRA leve e IRA grave. Entretanto, as distribuições das causas de morte encefálica foram significativamente maiores no grupo IRA grave quando o doador falecido teve acidente vascular encefálico isquêmico e hemorragia subaracnóidea como causa da morte.

Tabela 5. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme exames laboratoriais dos doadores.

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Hb	12 (1,41)	12 (1,73)	12 (1,0)	1,00
Ht	34,92 (7,95)	35,13 (6,83)	34,6 (10,38)	1,00
Leucócitos	18.616 (24.227)	15.723 (5.813)	20.281 (30.077)	0,89
Plaquetas	189.776 (147.241)	147.232 (110.211)	216.464 (162.314)	0,02
U	80 (31,27)	57,18 (42,07)	67,29 (56,84)	0,49
Na	155 (18)	156 (15)	154 (20)	0,94
Glicose	170 (87,48)	178 (94)	166 (85)	0,47
Amilase	299 (675)	336 (780)	280 (619)	0,72
TGO	95 (143)	116 (201)	83 (98)	0,99
TGP	63 (59)	70 (68)	59 (53)	0,81

Os dados são representados pela média e DP, conforme sua distribuição calculada pelo teste de Shapiro-Wilk. Hb (hemoglobina), Ht (hematócrito), U (ureia), Cr (creatinina), Na (sódio), TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica).

A tabela 5 apresenta a distribuição dos pacientes segundo exames laboratoriais. Os valores das variáveis Hb, Ht, leucócitos, ureia, sódio, glicose, amilase, TGO, TGP possuíam distribuições semelhantes entre os grupos não IRA/IRA leve e IRA grave. Já o valor da variável plaquetas foi significativamente maior no grupo IRA grave.

4.5 Período intraoperatório

Os dados da cirurgia (Tabela 6) são semelhantes quanto às distribuições do tempo médio de isquemia quente, isquemia fria e isquemia total nos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave. Já as distribuições do tempo médio de anestesia, de cirurgia e de hepatectomia são significativamente maiores no grupo IRA grave.

Tabela 6. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme dados da cirurgia de transplante hepático

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Tempo de anestesia (HH:MM)	09:56 (01:59)	09:05 (1:16)	10:27 (02:10)	0,009
Tempo de cirurgia (HH:MM)	07:20 (01:54)	06:33 (01:37)	07:48 (01:53)	0,001
Tempo de hepatectomia (HH:MM)	03:11 (00:54)	02:52 (00:41)	03:25 (00:59)	0,01
Tempo de isquemia quente (HH:MM)	00:42 (1:11)	00:42 (01:25)	00:41 (01:02)	0,08
Tempo de isquemia fria (HH:MM)	06:04 (01:55)	06:05 (01:52)	06:03 (01:57)	0,673
Tempo de isquemia total (HH:MM)	06:23 (02:20)	06:48 (01:38)	06:54 (01:36)	0,94

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk.

As médias dos menores e maiores valores dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios apresentados pelos pacientes na sala operatória (Tabela 7) não houve diferença entre os grupos, porém o grupo IRA grave apresentou uma menor média no valor de PVC_c e de ETCO₂_c quando comparado com o grupo não IRA/IRA leve.

Tabela 7. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios dos pacientes durante a anestesia de transplante hepático

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
PAS>	126,34 (16,69)	128,94 (16,09)	124,72 (16,99)	0,516
PAS<	102,03 (14,90)	103,48 (11,28)	101,13 (16,80)	0,347
PAD>	72,82 (10,79)	73,48 (11,28)	72,31 (11,44)	0,512
PAD<	56,65 (10,21)	57,81 (9,10)	55,85 (10,23)	0,577
IC>	17,82 (24,79)	22,00 (28,91)	15,43 (24,26)	0,78
IC<	3,5 (1,93)	4,25 (2,06)	2,75 (1,71)	0,343
PVC>	12,79 (4,26)	12,70 (4,07)	12,84 (4,41)	0,591
PVC<	5,63 (3,05)	6,59 (2,83)	5,04 (3,05)	0,03
SAT>	99,90 (0,29)	99,92 (0,28)	99,90 (0,31)	0,74
SAT<	97,09 (1,93)	97,17 (1,84)	97,03 (2,00)	0,89
ETCO₂>	76,64 (381)	37,58 (3,45)	100,88 (485,17)	0,647
ETCO₂<	29,83 (4,85)	30,89 (4,39)	29,16 (5,04)	0,02

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. PAS (Pressão arterial sistólica), PAD (Pressão arterial diastólica), IC (índice cardíaco), PVC (Pressão venosa central), SAT (saturação de O₂), ETCO₂ (concentração de CO₂ no final da expiração).

O volume médio de hemocomponentes (HMC) infundido durante a cirurgia (tabela 8) teve maior distribuição no grupo IRA grave quanto ao volume de concentrado de hemácias (CH), albumina e *cell saver*. A infusão dos HMC, plasma, plaquetas e crioprecipitado, também foi maior no grupo com IRA grave, porém, não apresentaram significância estatística.

Tabela 8. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme hemocomponentes transfundidos nos pacientes durante a cirurgia de transplante hepático

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Plasma	1,96 (1,78)	1,64 (3,18)	2,21 (3,04)	0,293
Plaqueta	1,90 (1,82)	0,81 (2,07)	1,17 (2,37)	0,22
Crioprecipitado	9,81 (13)	1,78 (3,15)	3,40 (4,81)	0,179
CH	29 (28)	1,42 (2,71)	3,00 (2,86)	0,001
Albumina	7,10 (3,7)	5,92 (3,07)	7,83 (4,02)	0,023
Vol. Cell Saver	571 (786)	375,36 (730,41)	691,93 (800,94)	0,008

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. CH (concentrado de hemácias).

Não houve diferença entre os grupos pela variável de balanço hídrico, que corresponde à diferença entre volumes infundidos e eliminados, na sala operatória (Tabela 9). Porém a variável diurese foi menor no grupo IRA grave.

Tabela 9. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme diurese e balanço hídrico dos pacientes durante a cirurgia de transplante hepático

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Diurese SO	1102,86 (759,99)	1346,18 (853,85)	952,46 (659,84)	0,011
BH SO	3969,07 (3203,37)	3513,74 (2894,98)	4250,55 (3374,85)	0,462

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. SO (sala operatória), BH (balanço hídrico).

4.6 Período pós-operatório

Os dados colhidos no pós-operatório (Tabela 10) quanto às distribuições das variáveis tempo de DVA, tempo de VM, tempo de UTI, tempo de internação, SAPS, SOFA, necessidade de TRS e mortalidade em 60 dias foram maiores no grupo IRA grave. A necessidade de retransplante também teve maior ocorrência no grupo IRA grave, mas não alcançou significância estatística.

Tabela 10. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme variáveis de desfecho clínico

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	p
Tempo de DVA (dias)	1,97 (1,79)	1,15 (1,05)	2,45 (1,97)	<0,001
Tempo de VM (dias)	1,90 (1,77)	0,91 (0,45)	2,48 (1,98)	<0,001
Tempo de UTI (dias)	9,49 (13,08)	5,12 (5,84)	12,05 (15,34)	0,001
Tempo de Internação (dias)	29,40 (28,28)	18,41 (12,33)	35,84 (32,78)	0,01
SAPS na adm UTI	64 (60 – 72)	62 (53 – 73,20)	67,50 (61 – 76)	0,007
SOFA na adm UTI	13 (11 – 15)	12 (9 – 13)	14 (12 – 16)	<0,001
Necessidade de TRS	34 (34)	01 (2,9)	33 (97,1)	<0,001
Necessidade de re-tx	11 (11)	02 (18,2)	9 (81,8)	0,2
Mortalidade em 60 dias	21 (21)	01 (4,8)	20 (95,2)	<0,001

Os dados são representados em n e (%) para as variáveis categóricas e, média e DP para as variáveis paramétricas, conforme sua distribuição calculada pelo teste de Shapiro-Wilk. DVA (drogas vasoativas), VM (ventilação mecânica), UTI (Unidade de Terapia Intensiva), SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), SOFA (*Sequential organ Failure Assessment*), Re-tx (retransplante), TRS (terapia renal substitutiva).

O valor da diurese nos primeiros sete dias de transplante hepático (Tabela 11) foi menor nos pacientes do grupo IRA grave até o quinto dia de internação na UTI, entretanto no sexto e sétimo dia, essa variável é semelhante entre os dois grupos, e isso pode ter como razão a média de dias que o grupo não IRA/IRA leve ficou internado na UTI (média de cinco dias, conforme mostrado na Tabela 10) e esses pacientes, após a saída da UTI, tiveram seus cateteres vesicais de demora (CVDs) retirados e, como o controle era feito através desses dispositivos, os pacientes do grupo não IRA/IRA leve que continuavam com CVD obteve valores mais próximos aos apresentados pelo grupo IRA grave.

Tabela 11. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme diurese na sala de operação e nos primeiros sete dias de internação na UTI

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
Diurese SO	1063,95 (742,35)	1346,18 (853,85)	929,91 (649,87)	0,007
Diurese 1º dia UTI	488,30 (432,02)	667,35 (468,84)	375,56 (368,78)	0,001
Diurese 2º dia UTI	698,82 (613,77)	1037,65 (643,64)	472,94 (478,91)	<0,001
Diurese 3º dia UTI	885,73 (870,01)	1275,81 (811,57)	547,38 (766,80)	<0,001
Diurese 4º dia UTI	756,23 (835,11)	1217,90 (811,57)	547,38 (766,80)	<0,001
Diurese 5º dia UTI	844,40 (931,98)	1356,92 (740,44)	664,32 (933,44)	0,004
Diurese 6º dia UTI	556,90 (664,68)	576,25 (416,69)	552,35 (715,52)	0,289
Diurese 7º dia UTI	549,09 (901,28)	630 (42,43)	543,87 (930,56)	0,307

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. SO (sala operatória), UTI (Unidade de Terapia Intensiva) .

O balanço hídrico observado nos primeiros sete dias pós-transplante (Tabela 12) não houve diferença entre os grupos não IRA/IRA leve e IRA grave.

Tabela 12. Distribuição dos grupos não IRA/IRA leve e IRA grave conforme balanço hídrico na sala de operação e nos primeiros sete dias de internação na UTI

	Total	Não IRA/IRA leve	IRA grave	P
BH SO	3918,20 (3251)	3468,70 (2928)	4203,46 (3437)	0,478
BH 1º dia UTI	1554,85 (1212)	1156,47 (950)	1642,72 (1326)	0,106
BH 2º dia UTI	1150,81 (1324)	919,82 (923)	1304,80 (1525)	0,198
BH 3º dia UTI	491,17 (1638)	535,50 (1033)	465,09 (1916)	0,567
BH 4º dia UTI	(-)180,66 (1444)	(-) 87,69 (671,28)	(-) 222,71 (1688)	0,703
BH 5º dia UTI	100,64 (1223)	(-) 152,31 (791)	189,51 (1339,72)	0,293
BH 6º dia UTI	(-) 93,42 (1506)	121,25 (803)	(-) 142,49 (1629)	0,635
BH 7º dia UTI	(-) 15 (1505)	523,33 (711,22)	(-) 65,47 (1556)	0,635

Os dados são expressos em média e DP, conforme sua distribuição. O teste de normalidade realizado foi de Shapiro-Wilk. BH (balanço hídrico), SO (sala operatória), UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

4.7 Desempenho das variáveis no perioperatório de TH pela Árvore de Classificação e Regressão - CART

O desempenho das variáveis preditoras de IRA na univariada nos períodos: pré, intra e pós-operatório foram analisados juntamente para avaliar o melhor preditor de IRA, a análise foi realizada através da Árvore de Classificação e Regressão (CART).

A escolha pela CART das melhores variáveis na determinação da IRA grave, sendo selecionadas por ordem de concordância, respectivamente: tempo de VM >1,5 dia, tempo de anestesia maior que 12 horas, plaquetas do doador maior que 135 mil, diurese menor 225 ml em 24 horas e idade menor 51 anos; juntos apresentam uma precisão no diagnóstico de IRA grave de 86% (Figura 4).

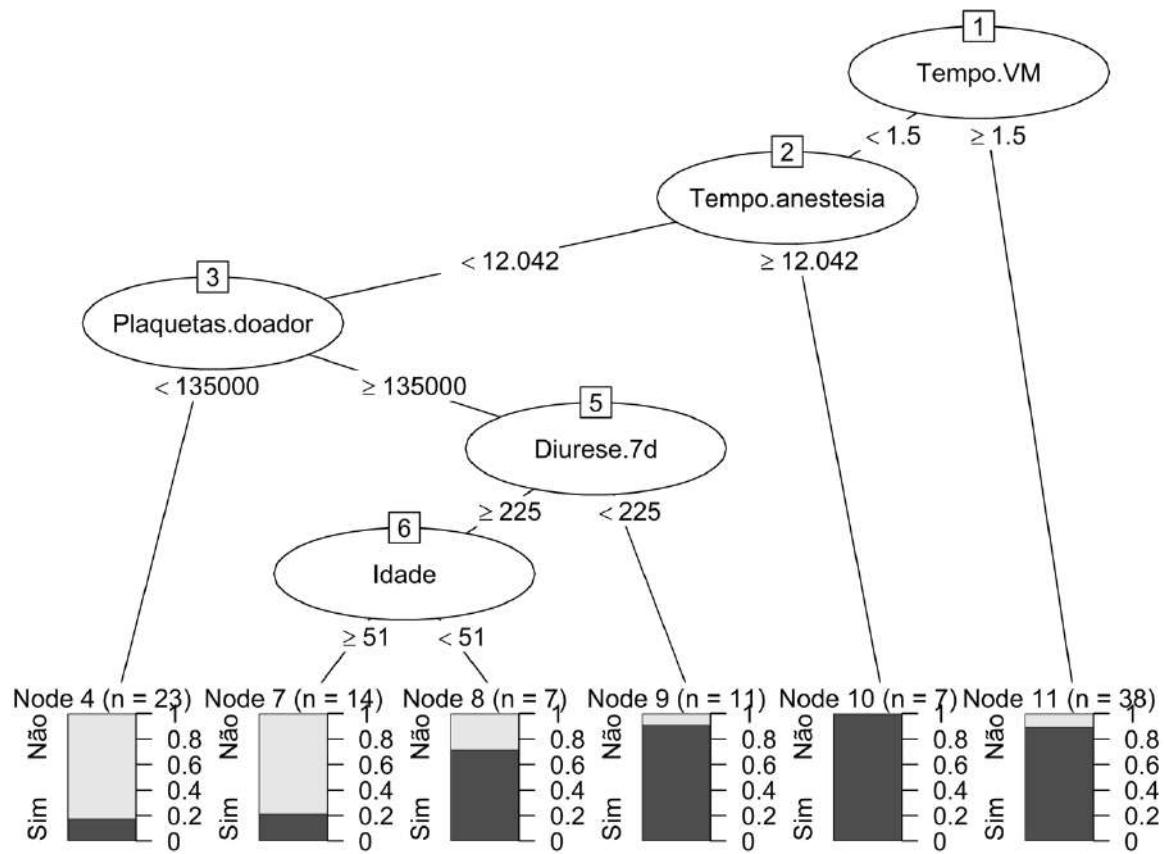


Figura 4. Nível de concordância pela CART no diagnóstico da IRA grave

5. Discussão

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, durante o período perioperatório, diversos fatores foram relacionados ao surgimento de IRA no transplante hepático. No pré-operatório, o alto escore de MELD funcional foi maior na IRA grave, provavelmente pelo peso da creatinina sérica no modelo, que alocam mais pacientes em disfunção renal. Em relação aos dados do doador, destacaram-se as causas de morte encefálica por AVEI e HSA, assim como doadores que apresentavam maior concentração de plaquetas, que estavam relacionados ao surgimento de IRA nos pacientes transplantados, levando ao questionamento das influências dessas características nas condições dos órgãos doados e, consequentemente, nos receptores destes. No intraoperatório, os tempos da cirurgia/anestesia, uso de hemocomponentes e alguns valores hemodinâmicos, também mostraram alta relação com a ocorrência de IRA. O pós-operatório foi o período mais suscetível à ocorrência dos fatores de risco encontrados nesta coorte: a alta permanência hospitalar, o maior uso de DVA e VM, foram fortemente relacionados ao desenvolvimento de IRA nos primeiros sete dias após o transplante. Deve-se considerar também que uma visão ampliada desses fatores nesses três períodos demonstrou alta acurácia no diagnóstico de IRA grave que, segundo a análise de CART, destacaram-se as variáveis tempo de VM, tempo de anestesia, plaquetas do doador, diurese e idade.

Como dito anteriormente, a IRA é uma complicação comum em pacientes que realizaram transplante hepático (5), sendo que nesse estudo foi observada uma alta incidência (89%). Deve-se considerar que esses pacientes já tiveram uma disfunção orgânica grave que levou ao transplante, ou seja, essa condição prévia pode levar ao acometimento de outros sistemas, como o renal. Durante a cirurgia e o pós-operatório, esse mesmo paciente é submetido a condutas que pode comprometer a perfusão sanguínea, principalmente a dos rins. Por isso o enfermeiro, que acompanha esse paciente durante todo processo, deve saber reconhecer fatores de risco e sinais de IRA, para que os rins e, consequentemente, o estado de saúde do paciente não sejam prejudicados após o transplante de fígado, um procedimento que por si só causa vulnerabilidade ao transplantado.

Por meio de outros estudos que identificavam fatores de risco para o surgimento de IRA, objetivou verificar se em nossa coorte esses mesmos resultados tiveram relevância estatística para o desenvolvimento desse agravio. Em relação às características dos pacientes transplantados, diversos estudos (17, 26), demonstravam

que pacientes com alto IMC ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) tiveram associação com surgimento de IRA no perioperatório de transplante de fígado, entretanto não foi encontrado este achado nesta investigação. Nossos dados revelam que as comorbidades como HAS e DM não foram fatores de risco para o desenvolvimento de IRA. Alguns estudos chegaram ao mesmo resultado (27, 28), embora o estudo de Hilmi et al. tenha demonstrado uma associação significativa entre presença de DM e surgimento de IRA no pós-operatório de transplante hepático (29).

O hipotiroidismo foi uma comorbidade presente em 13% dos pacientes transplantados, confirmado uma alta prevalência nesta coorte. Loria et al. constatou que o hipotiroidismo é um fator que leva às disfunções hepáticas e biliares, podendo resultar em doença no fígado, em especial, a esteato hepatite não alcoólica, pois os hormônios tiroidianos influenciam a massa corporal, lipólise, metabolismo do colesterol e o ácido biliar, levando à hiperlipidemia e obesidade. Esses achados reforçam a importância de investigação de distúrbios endócrinos também em pacientes diagnosticados com cirrose criptogênica, visto que o esteato hepatite não alcoólica é um precursor comum desse tipo de cirrose (30).

O ex-etylismo foi outra característica presente nessa coorte, estando presente em 22% dos pacientes transplantados enquanto 13% dos pacientes apresentaram cirrose alcoólica como causa de insuficiência hepática. Stickel et al. demonstrou que entre 90 e 100% dos elitistas desenvolvem esteatose hepática por conta do consumo de álcool, e desses, cerca de 8 a 20% desenvolvem cirrose hepática (31).

No presente estudo, as causas que levaram à insuficiência hepática, foram, respectivamente, vírus da hepatite C, cirrose alcoólica e cirrose criptogênica. No artigo de Meirelles Júnior et al., realizado no Brasil, as principais indicações para o transplante hepático: hepatocarcinoma (38%), vírus da hepatite C (33,3%) e cirrose alcoólica (19,6%). Outras indicações foram cirrose criptogênica (9,8%), esteato hepatite (6,8%) e hepatite aguda grave (5,8%) (32). Percebe-se que as causas de insuficiência hepática nesses dois estudos foram semelhantes. O estudo de Barreto et al. encontrou uma associação entre etiologia viral como causador da falência hepática e o desenvolvimento de IRA (33). Nesse contexto, o estudo de Cheng et al. também destaca a cirrose hepática pré-operatória como um importante fator (34). Tinti et al. concluíram que a etiologia da insuficiência hepática não teve associação no desenvolvimento de IRA, resultado semelhante ao estudo ora apresentado (28).

Nesta coorte, o alto escore de MELD funcional indica ser um importante fator para o desenvolvimento de IRA grave pós-transplante. No estudo de Romano et al., em que os pacientes indicados para transplante também possuíam escore de MELD de 29, semelhante ao demonstrado no nosso estudo, confirmou que o MELD elevado mostrou ser indicativo relevante no surgimento de IRA (35). É importante ressaltar que se tratou de um estudo brasileiro, ou seja, pode-se considerar que as características dos pacientes e a dificuldade de alocação de órgãos são semelhantes ao nosso manuscrito. Já Aksu Erdost et al. concluíram que pacientes com o escore MELD ≥ 20 têm 3 vezes mais risco de desenvolver IRA após o 7º dia de pós-operatório (27). Outros estudos também citam o escore de MELD como um fator para o desenvolvimento de IRA (28,33,36). Esse fato pode ser explicado devido a creatinina sérica fazer parte do modelo matemático para alocação do fígado, o que faz com mais pacientes com comprometimento da função renal sejam preferencialmente alocados para o transplante, mesmo existindo limites devido à baixa sensibilidade e especificidade da creatinina sérica para o diagnóstico precoce de IRA.

Apesar do MELD ser, neste estudo, um preditor importante para o desenvolvimento de IRA grave no pós-operatório, estudos mostram que esse modelo pode não avaliar o real risco de morte em alguns grupos, como em pacientes com hiponatremia, característica comum achada em pacientes cirróticos com ascite, por isso foi proposta uma adaptação do modelo MELD, incluindo os níveis de sódio para melhorar os critérios de alocação de órgãos, modelo esse nomeado de MELD-Na já utilizado nos EUA desde 2016 (37,38). Entretanto, no estudo de Cheng et al., o MELD obteve maior precisão no diagnóstico de IRA pós-transplante hepático quando comparado com o modelo MELD-Na (34).

Quanto aos dados dos doadores, a maior parte das causas de morte encefálica (ME) foi AVE, seguido de TCE e HSA. Resultado semelhante foi encontrado no trabalho de Kock et al., entretanto não foi encontrado relação entre a causa de ME e o desenvolvimento de IRA grave (39). Por outro lado, o estudo de Norvell e Levitsky sugere que órgãos de doadores que tiveram AVE têm maior probabilidade de sofrerem rejeição, além disso, estes autores demonstraram a associação entre doadores após parada cardiorrespiratória (PCR) com a disfunção renal (40). Estudos recentes revelam uma associação maior de IRA após o transplante hepático no modelo de doação de pacientes com coração parado, quando comparado aos doadores de morte encefálica (41,42). No Brasil, é apenas permitido a doação de ME, não sendo realizada doação de coração

parado, exceto no caso de doação de córnea. Além disso, este estudo revelou uma associação maior de IRA em pacientes com AVEI quando comparado a outras causas de ME.

Em relação aos distúrbios hidroeletrolíticos, a hipernatremia foi uma disfunção comum também encontrada em outros estudos (39,43), muitas vezes sendo relacionada à complicações em pacientes transplantados, tais como edema, disfunção, apoptose e necrose celular, que podem levar à falência do enxerto, tendo piores resultados em pacientes que realizaram transplante de fígado (43).

A isquemia do órgão, neste estudo, não demonstrou significância estatística, porém, na literatura, o tempo elevado de isquemia é um considerado um dado importante. Tan et al. (17) debatem que o maior tempo de isquemia fria se confirmou como um fator de risco para o desenvolvimento de IRA.

Os valores hemodinâmicos desse estudo divergiram daqueles encontrados na literatura, pois o grupo IRA grave de nossa coorte obteve PVC< média. Esperava-se que o grupo que obtivesse PVC mais baixa, por exemplo, tivesse menos chances de desenvolver IRA, pois estudos mostram que PVC média mais baixa leva a menos perda sanguínea durante a cirurgia (44) e, consequentemente, a menor possibilidade de desenvolver IRA e menor mortalidade pós-operatória (45), visto que perda de sangue no intraoperatório é considerado um fator para o desenvolvimento desse agravo. Porém, não deve se prender somente a esse dado, pois talvez muitos desses pacientes poderiam estar sujeitos a outros fatores de risco para IRA, deve-se considerar também a variação da PVC média, para que fosse possível averiguar se um dos grupos teve maior variação e se isso poderia ser um dado estatisticamente relevante. A ETCO₂, que nesse estudo obteve uma grande variação no grupo IRA grave, foi um dado pouco encontrado na literatura quando associada aos valores hemodinâmicos durante a cirurgia de transplante hepático.

No estudo de Guo et al. que incluiu 122 pacientes submetidos ao transplante hepático, foram identificados dois fatores de risco independentes de IRA, o IMC e o uso de hemocomponentes (plasma) no intraoperatório. Como reportado no início da discussão, este estudo não constatou diferenças entre IMCs dos grupos, porém, observou-se maior associação entre o uso de hemocomponentes no intraoperatório (como CH, albumina e *cell saver*) e a ocorrência de IRA grave (46). Diversos estudos corroboram com este achado, principalmente quando se trata de infusão de CH (17,27,29,34-36). A relação entre infusão de hemocomponentes e desenvolvimento de

IRA pode ser explicada pela perda de sangue no intraoperatório, que leva à hipóxia dos rins, com consequente redução da função renal e, evolução para IRA, ou seja, a infusão de hemocomponentes é resultado da perda de sangue durante a cirurgia (34).

No estudo de Zhou et al, os pacientes que demonstraram débito urinário menor que 2 mL/kg tiveram 4 vezes mais chance de desenvolver IRA do que aqueles com maior fluxo urinário, ou seja, como em nosso estudo, o baixo débito urinário foi um fator relevante observado no grupo IRA grave (26). O critério de IRA estabelecido pelo ICA, não considera o débito urinário, pois geralmente não está associado à TFG. No intra e pós-operatório, a infusão excessiva de volume e uso de diurético pode confundir a real TFG pela diurese. Apesar disso, o nosso estudo encontrou uma relação entre débito urinário e função renal, sendo um achado importante para a enfermagem, que acompanha de perto o débito urinário do paciente durante a internação.

Quanto ao pós-operatório, este estudo identificou alguns fatores com significância estatística quando analisados os pacientes do grupo IRA grave, com destaque para o maior tempo de uso de drogas vasoativa (DVA). Isto também foi observado em outros trabalhos, como no estudo de Zhou et al. em que grupo de pacientes que desenvolveram IRA necessitaram de maior uso de DVA (26).

Notou-se que o tempo de internação na UTI e de internação hospitalar foi um achado relevante em nossa pesquisa, resultado que é compartilhado também em outros trabalhos (17,36,47).

O paciente com IRA demanda de mais suprimentos hospitalares, tais como terapias medicamentosas, ventilação mecânica e hemodiálise, maior tempo de internação em UTI e enfermaria, como demonstrado no estudo e, consequentemente, gera maior gasto financeiro. Souza et al. em estudo brasileiro, constatou que o custo médio do transplante hepático foi de US\$ 17.367, entretanto o surgimento de intercorrências, entre as mais comuns, maior necessidade de transfusão de hemoconcentrados e a IRA, aumentaram significantemente o total gasto com o paciente, sendo que aqueles que tiveram alguma complicaçāo, em média, resultaram em investimento de cerca de US\$ 6.000 a mais do que pacientes que não tiveram nenhuma intercorrência durante a internação. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos mais antigos (48-50).

Mesmo que neste estudo, a necessidade de retransplante tenha sido maior no grupo IRA grave, não foi encontrada uma relação estatística, porém nos estudos de Kim et al. e Jochmans et al. foi observada a relação entre desenvolvimento de IRA e disfunção e rejeição do órgão transplantado (45,48).

A mortalidade em 60 dias foi um desfecho muito importante nessa coorte, onde os pacientes com IRA grave tiveram maior mortalidade se comparado com o grupo não IRA/IRA leve. Yalavarthy et al. relataram que o desenvolvimento de IRA após o transplante hepático aumenta as taxas de mortalidade em até 8 vezes. Em outros trabalhos, a mortalidade de pacientes com IRA também foi uma informação que chamou a atenção (17,36,51).

A disfunção renal é a maior causa de morbidade e mortalidade após o transplante hepático. Portanto avaliar os fatores de risco é fundamental para mudar o curso e o manejo do paciente com IRA. A enfermagem acompanha em tempo real as modificações clínicas dos pacientes submetidos ao transplante hepático, portanto o conhecimento dos principais fatores pode auxiliar a equipe multiprofissional no diagnóstico mais precoce e na tomada de decisões clínicas. O entendimento de fatores presentes antes do período pós-operatório como apresentado neste estudo, tempo de anestesia maior de 12h e a maior concentração de plaquetas do doador servem de alerta quanto ao desenvolvimento da IRA. Os dados da CART que selecionam as variáveis com melhor acurácia para o diagnóstico da IRA revelaram que o tempo de VM >1,5 dias, tempo de anestesia maior que 12 horas, plaquetas do doador maior que 135 mil, diurese menor 225 ml em 24 horas e idade menor 51 anos, tiveram uma precisão no diagnóstico da IRA de 86%.

Maior tempo de Ventilação Mecânica (VM) também foi um fator relevante encontrado neste e outros estudos (17,52). Atualmente não há um consenso de que a VM prejudica a função renal, mas alguns estudos encontraram que a sua utilização leva ao aumento da PaCO₂ e à diminuição de PaO₂, levando à vasoconstrição renal e, consequentemente, à IRA. Também consideram que a combinação da VM e pressão positiva expiratória final (PEEP) leva à diminuição do débito cardíaco, afetando o fluxo sanguíneo renal ocasionando na diminuição da atividade de filtração glomerular, por fim, o volume corrente pode causar lesão pulmonar, acarretando na liberação de citocinas pró-inflamatórias que têm atividade sistêmica, inclusive renal. A equipe de enfermagem, que acompanha o paciente em ventilação mecânica, deve reconhecer e estar atenta às possíveis consequências dessa intervenção, considerando que o paciente é formado por diversos sistemas e que algumas intervenções em um sistema, neste caso o pulmonar, pode causar efeitos deletérios a outros sistema, como o renal (53).

Notou-se a associação entre o tempo elevado de cirurgia/anestesia com o surgimento de IRA grave, sendo esse um dado relevante segundo a análise de CART.

Esse achado também foi encontrado em outros trabalhos, onde o maior tempo de anestesia foi relacionado com a IRA pós-operatória (26,36,46). Em relação ao tempo de anestesia maior que 12 horas ser um fator para o desenvolvimento de IRA, Zhou et al. traz que o longo período operatório desencadeia a contração da artéria renal simpática por mais tempo, levando ao maior tempo de isquemia e, por último, ao dano renal (26). Mesmo que o enfermeiro não esteja responsável diretamente ao paciente nesse momento cirúrgico, deve-se atentar quando o tempo de anestesia se estende em relação ao tempo médio esperado, considerando as consequências do longo tempo operatório na atividade renal e de sua repercussão sistêmica.

Doadores com concentração de plaquetas maior que 135 mil e sua relação com o surgimento de IRA foi um achado pouco esperado nesse estudo. Esse fator pode ser considerado de difícil manejo, ainda mais considerando o tempo curto entre o diagnóstico de ME, alocação, captação, transporte e transplante do órgão.

A diurese vem sendo cada dia mais esquecida e até retirada como diagnóstico da IRA pelo critério modificado da ICA (10), entretanto ainda é uma janela da função renal. Vimos nesta coorte, que mesmo em vigência de infusão maciça de líquidos e fluídos, a diurese foi um marcador clínico de gravidade da IRA. O controle rigoroso do fluxo urinário é responsabilidade do enfermeiro que deve analisar criteriosamente as variações compatíveis com a evolução desfavorável do paciente pós transplante.

Pacientes com menos de 51 anos mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de IRA. Em pacientes de qualquer idade, o enfermeiro deve observar, frequentemente, por meio de sinais clínicos e interpretação de exames laboratoriais, se a função renal desses pacientes sofreu uma abrupta redução e, juntamente com a equipe multiprofissional, buscar alternativas para a melhoria do quadro, focando no seu bem-estar biológico e psicológico e na sua breve recuperação.

Vale ressaltar que nesse estudo foi utilizada uma coorte extensa de pacientes podendo identificar com maior propriedade os fatores em comum que levaram ao desenvolvimento da IRA, além da análise desses fatores durante todo período perioperatório, já que muitos estudos são focados predominantemente em um período do transplante.

Mesmo esse trabalho tendo uma grande quantidade de pesquisados, todos esses pacientes foram acompanhados somente em um hospital, ou seja, disposta da mesma equipe, mesma estrutura e não podendo garantir que os achados desse estudo serão os mesmos de outros trabalhos realizados.

6. Conclusões

6. CONCLUSÕES

Nos três períodos operatórios foram encontrados diversos fatores estatisticamente relevantes em pacientes que desenvolveram IRA grave durante o procedimento de transplante hepático, e a maioria desses resultados condizem com os achados na literatura.

Neste trabalho, de todos esses fatores com relevância estatística, cinco ocorrências tiveram maior acurácia no diagnóstico de IRA grave (86%), segundo a análise de CART, sendo elas, pacientes com ventilação mecânica por mais de 1,5 dia, tempo de anestesia maior que 12 horas, doadores com plaquetas maior que 135 mil, diurese diária menor que 225 ml nos sete primeiros dias de pós operatório e pacientes com menos de 51 anos de idade. Mais estudos são necessários para esclarecer a associação do doador e achados como maior concentração de plaquetas com a IRA grave.

Nota-se a importância dessa última análise para verificar quais fatores tiveram maior impacto no desenvolvimento de IRA grave nesta coorte, identificando os fatores modificáveis para que o enfermeiro possa prever o risco e também intervir, juntamente com a equipe multiprofissional, no surgimento desse agravão em pacientes debilitados devido ao transplante e internação.

7. Revisão Bibliográfica

7. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

¹ Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. (2018). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2011-2018). São Paulo. p. 22, 23.

² Brasil. Ministério da Saúde. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Portaria n. 1.160, de 29 de maio de 2006 [citado 06 out. 2019]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt1160_29_05_2006_comp.html>.

³ Brasil. Ministério da Saúde. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009 [citado 06 out. 2019]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>.

⁴ Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? Clin Liver Dis. 2012; 16(2): p. 435-48. Review.

⁵ Umbro I, et al. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. World J Gastroenterol 2016; 22: 9314-9323.

⁶ Kellum JA, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care , 2002, vol. 8. p. 509-14.

⁷ Mehta RL, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: R31.

⁸ Acute Kidney Injury Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. 2012; 2(1):1-138.

⁹ Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clinical Kidney Journal, Volume 6, Issue 1, February 2013, p. 8-14,

¹⁰ Angeli P, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62, p. 968-74.

¹¹ Rahman S, Davidson BR, Mallett SV. Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications. *World J Hepatol.* 2017.Jun 28; 9(18), p. 823-32.

¹² de Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH. Acute kidney injury after liver transplantation: recent insights and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):161-169. doi: 10.1016/j.bpg.2017.03.004.

¹³ Ojo AO, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: p. 931-40. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.13314>. PMID: 12954741.

¹⁴ Goldberg DS, Ruebner RL, Abt PL. The risk of end-stage renal disease among living donor liver transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2015; 15:2732–2738. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.13314>. PMID: 25969133.

¹⁵ Shah N, Silva RG, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon.* 2016;62:364-375. doi: 10.1016/j.disamonth.2016.05.009.

¹⁶ Cnossen WR, Drenth JPH. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 9, n. 1, 2014, p. 69.

¹⁷ Tan L, et al. Early acute kidney injury after liver transplantation in patients with normal preoperative renal function. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019; 43(4):475–482. doi: 10.1016/j.clinre.2018.07.009..

¹⁸ Salahuddin N, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol.* 2017 Feb; 18(1): 45. doi: 10.1186/s12882-017-0460-6.

¹⁹ Bellomo R, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2017; 43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7.

²⁰ Pinto MA, et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in livertransplantation. *World J Gastrointest Surg.* 2019; 27(11):11-18. doi: 10.4240/wjgs.v11.i1.11.

²¹ Schrier RW, Wang W. (2004). Acute renal failure and sepsis. *New England Journal of Medicine*, 351(2), p. 159-69.

²² Thölking G, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. *World J Transplant* 2017; 7(1): p. 26-33.

²³ O'Riordan A, et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): p. 2630-36

²⁴ Fischer L, et al. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015; 99(7): p. 1455-62.

²⁵ Horta WA. Enfermagem: teoria, conceitos, princípios e processo. *Rev. Esc. Enf. USF*, 5(1), 1974, p. 7-15.

²⁶ Zhou ZQ, et al. Risk factors for acute kidney injury after orthotopic liver transplantation: A single-center data analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2017; 37:861–863. doi: 10.1007/s11596-017-1818-5.

²⁷ Aksu Erdost H, et al. Acute Renal Injury Evaluation after Liver Transplantation: With RIFLE Criteria. *Transplant. Proc.* 2015; 47:1482–1487. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.065.

²⁸ Tinti, F, et al. RIFLE Criteria and Hepatic Function in the Assessment of Acute Renal Failure in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2010, 42, 1233–36. doi:10.1016/j.transproceed.2010.03.128.

²⁹ Hilmi IA, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: Incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth.* 2015;114(6):919–26.

³⁰ Loria P, et al. Endocrine and liver interaction: The role of endocrine pathways in NASH. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;6:236–247. doi: 10.1038/nrgastro.2009.33.

³¹ Stickel F, et al. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016. *Gut and Liver*. 2017; 11(2):173–188. doi: 10.5009/gnl16477.

³² Meirelles Júnior RF, et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. *Einstein*. 2015;13(1):149-52.

³³ Barreto AGC, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Annals of hepatology*. 2015;14(5):688-94. Doi: 10.1016/S1665-2681(19)30763-X.

³⁴ Cheng Y, et al. Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Incorporating with Serum Sodium Score for Development of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Chin Med J* 2018; 131:1314-20. doi: 10.4103/0366-6999.232798.

³⁵ Romano TG, et al. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PLoS One*. 2013; 8(5):e64089. Published 2013 May 23. doi:10.1371/journal.pone.0064089.

³⁶ Zhu M, et al. Strong Impact of Acute Kidney Injury on Survival After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42, 2010, 3634–38. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.059.

³⁷ Freitas ACT, et al. IMPACTO DO MELD SÓDIO NA LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO. *Arq Bras Cir Dig*. 2019 Dec 9;32(3):e1460. doi: 10.1590/0102-672020190001e1460.

³⁸ Rocha PN. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. *J. Bras. Nefrol*. 2011 June; 33(2): 248-60. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000200022>.

³⁹ Kock KS, et al. Perfil epidemiológico, disfunção orgânica e eletrolítica em potenciais doadores de órgãos e tecidos de um hospital do sul do Brasil. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, São Paulo, v. 64, n,2, mai/ago. 2019. p. 100-107. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.2.100>.

⁴⁰ Norvell JP, Levitsky J. Donor and recipient effects on graft and patient survival. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Aug 19; 2(4):152-155. doi: 10.1002/cld.223.

⁴¹ Kollmann D, et al. Renal Dysfunction After Liver Transplantation: Effect of Donor Type. *Liver Transpl*. 2020 Jun;26(6):799-810. doi: 10.1002/lt.25755.

⁴² Leithead JA, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant*. 2012; 12: 965- 975. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03894.x>.

43 Rodrigues SL, et al. Profile of effective donors from organ and tissue procurement services. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014; 26(1):21-27. DOI: 10.5935/0103-507X.20140004.

44 Liu LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. *Transplant Rev.* 2011;25:124–129. doi: 10.1016/j.trre.2010.10.006.

45 Kim WH et al. Intraoperative hemodynamic parameters and acute kidney injury after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2019 doi: 10.1097/TP.0000000000002584.

46 Guo M, et al. Early Acute Kidney Injury Associated with Liver Transplantation: A Retrospective Case-Control Study. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923864. Published 2020 Jul 18. doi:10.12659/MSM.923864.

47 Jochmans et al. Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury Associates With Acute Kidney Injury in Liver Transplantation: Prospective Cohort Study. *Liver Transplantation,* Vol. 23, No. 5, 2017. Doi 10.1002/lt.24728.

48 Souza AB et al. The cost of adult liver transplantation in a referral center in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2019; 56(2):165-71. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-33.

49 Coelho JCU et al. Cost of liver transplantation at the Clinical Hospital of the Federal University of Parana, Brazil. *Rev Ass Med Brasil,* 1997; 43(1): 53-7. doi: 10.1590/S0104-42301997000100012.

50 Portela MP et al. Cost of liver transplantation at a University Hospital of Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 322-6. doi: 10.1590/s0104-42302010000300018.

51 Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int* 2007; 11:7e12. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00223.x.

52 Santos LL, Magro MCS. Mechanical ventilation and acute kidney injury in patients in the intensive care unit. *Acta paul. enferm.* 2015; 28(2): 146-151. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500025>.

53 Broden, CC. Acute Renal Failure and Mechanical Ventilation: Reality or Myth? *Critical Care Nurse,* 2009; 29(2), 62–75. doi:10.4037/ccn2009267.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

ANEXO 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO N° APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: N°
 APTO:
 BAIRRO: CIDADE:

 CEP: TELEFONE: DDD
 (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Diagnóstico e aplicação dos biomarcadores de Injúria Renal Aguda no perioperatório de transplante hepático

PESQUISADOR: Camila Lima

CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 182069

UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC - Nefrologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável.....

Rubrica do pesquisador.....

O (a) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo clínico para avaliar uma doença que afeta os rins, chamada Injúria Renal Aguda. Esse problema ocorre frequentemente no pós-operatório de transplante hepático.

Antes de concordar em participar, é importante que o (a) senhor (a) leia e entenda todas as explicações que estão a seguir sobre os procedimentos, os benefícios potenciais e os riscos envolvidos na participação na pesquisa. Por favor, peça para qualquer pessoa da equipe do estudo que explique qualquer palavra ou informação que não seja entendida de maneira bem clara. Não assine este termo de consentimento a não ser que o (a) senhor (a) tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e de receber respostas que esclareçam todas as suas dúvidas. Se escolher assinar e participar, você assinará duas cópias deste documento e uma delas será entregue a você.

Este projeto tem como objetivo estudar a Injúria Renal Aguda nos pacientes submetidos ao transplante hepático. Iremos avaliar apenas exame de sangue e urina que será capaz de detectar uma lesão ao rim mais precocemente.

Caso o (a) senhor (a) ou o representante legal concorde em participar do estudo, dados da sua história clínica e alguns resultados de exames laboratoriais serão coletados do prontuário médico. Durante o perioperatório serão colhidas seis amostras de sangue e urina 20ml igual a duas colheres de sopa. Os resultados destas análises não serão avaliados durante a sua estadia no hospital e não afetarão o cuidado médico no período da internação. Esses resultados serão analisados posteriormente para avaliar se é possível detectar lesão ao rim mais cedo com o uso desses exames.

A coleta de sangue será por meio de cateter venoso central e urina por meio de cateter vesical de demora, ambos dispositivos rotineiros do transplante hepático, ou seja, não ocorrerão punções venosas e desconforto adicional para o (a) senhor (a).

Não há benefício direto para o participante do estudo. O (a) senhor (a) estará contribuindo para a pesquisa e para melhor entendimento de uma doença grave como a Injúria Renal Aguda.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Não há despesas pessoais para o (a) senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com os outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. E o (a) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. O pesquisador e sua equipe estão comprometidos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Após a coleta e processamento do material (sangue e urina) será armazenado em 4 microtubos por coleta, são seis coletas, totalizando 48 microtubos, o armazenamento precisará de refrigeração à menos 80°C, até a análise. O Biorepositório trata-se de um local para guarda do material até sua utilização.

O (a) senhor (a) ou o representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo (a) senhor (a) ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.

O armazenamento do material biológico humano no Biorrepositório será de no máximo 18 meses.

Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado no Biorrepositório poderá ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco, mediante aprovação da CAPPesq, ou deverá ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

O (a) senhor (a) ou seu representante legal será informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório.

Não será solicitado patenteamento e não haverá utilização comercial do material biológico humano armazenado no Biorrepositório.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Enfermeira Camila Lima que pode ser encontrada no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455 – Pinheiros, São Paulo-SP. CEP 05.403-000. Telefone(s): (11) 97626-4778.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: (11) 2661-6442 ramais 16, 17 ou 18 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo "Detecção da Injúria Renal Aguda pelos novos biomarcadores urinários em pacientes no perioperatório de transplante hepático". Eu discuti com a Enfermeira Camila Lima sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha
(pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO B - Clinical Trials

ClinicalTrials.gov

Try our beta test site

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies: Search | Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Study Record Detail | Text Size ▾

Acute Kidney Injury Biomarkers: Diagnosis and Application in Pre-operative Period of Liver Transplantation (AKIB)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor: University of Sao Paulo

Collaborator: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Information provided by (Responsible Party): Etienne Macedo, University of Sao Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02095431

First received: February 7, 2014
Last updated: May 15, 2016
Last verified: May 2016
[History of Changes](#)

Full Text View | **Tabular View** | **No Study Results Posted** | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

Purpose

Acute kidney injury (AKI), is a common complication of patients undergoing liver transplantation. Timing and definition of AKI, usually based on serum creatinine, have been inaccurate and inconsistent.

We hypothesized that the pattern of novel biomarkers elevation could be a prognostic tool to provide information on the risk of progression of AKI, the need for RRT and mortality.

Condition
Acute Kidney Injury

Study Type: Observational
Study Design: Observational Model: Cohort
 Time Perspective: Prospective

Official Title: Acute Kidney Injury Biomarkers: Diagnosis and Application in Pre-operative Period of Liver Transplantation

Resource links provided by NLM:

[MedlinePlus related topics: Liver Transplantation](#)
[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by University of Sao Paulo:

Primary Outcome Measures:

- Development of Acute Kidney Injury based on novel biomarkers [Time Frame: within 7 days]
 Compare the timing for diagnosis of AKI comparing novel biomarkers and serum creatinine defined by Kidney Disease Improving Global Outcomes. In addition, we aim to evaluate if the pattern of elevation of the novel biomarkers provide information on progression and severity of AKI.

Secondary Outcome Measures:

- Short and long term renal outcomes [Time Frame: 1 year]
 renal function and need for RRT
- Association of urine chemistry and microscopy to predict acute kidney injury [Time Frame: within 7 days of liver transplantation]
 Association of urine chemistry and microscopy with novel biomarkers to predict AKI diagnosis and progression

Biospecimen Retention: Samples Without DNA
blood plasma and urine

Estimated Enrollment: 122
Study Start Date: June 2013
Estimated Study Completion Date: August 2016
Primary Completion Date: June 2015 (Final data collection date for primary outcome measure)

Groups/Cohorts

with AKI and without AKI
development of AKI by sCr and by novel biomarkers

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years (Adult, Senior)
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No
Sampling Method: Non-Probability Sample

Study Population

Patients submitted to liver transplantation .

Criteria

Inclusion Criteria:
• Older than 18 years
• Reception liver transplantation

Exclusion Criteria:

- CKD stage 4 / 5
- Combined organ transplants
- Patients receiving dialysis before liver transplant operation

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT02095431

Locations

Brazil

University of São Paulo
São Paulo, SP, Brazil, 05320000

Sponsors and Collaborators

University of São Paulo
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Investigators

Principal Investigator: Etienne Macedo, MD, PhD Faculty of Medicine, University of São Paulo

► More Information

Additional Information:

[seen on August 05, 2014](#) 

Publications:

Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*. 2009 May;15(5):475-83. doi: 10.1002/lt.21682.

Feldkamp T, Bienholz A, Kribben A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1456-8. doi: 10.1093/ndt/gfr146. Epub 2011 Apr 12.

White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol*. 2012;2012:505197. doi: 10.4061/2012/505197. Epub 2011 Jun 9.

Tsagalis G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia*. 2011 Jan;15(Suppl 1):53-68.

Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Dec;15(6):467-73. doi: 10.1097/MCC.0b013e328332f6e3.

Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(12):1254-62. doi: 10.1038/ki.2012.23. Epub 2012 Mar 14.

Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol*. 2011;2011:328120. doi: 10.1155/2011/328120. Epub 2011 Oct 29.

Xu X, Ling Q, Wei Q, Wu J, Gao F, He ZL, Zhou L, Zheng SS. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Jun;9(3):259-63.

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

Responsible Party: Etienne Macedo, MD, PhD, University of Sao Paulo
 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02095431 [History of Changes](#)
 Other Study ID Numbers: 10393
 2013/12710-2 (Other Grant/Funding Number: FAPESP)
 Study First Received: February 7, 2014
 Last Updated: May 15, 2016

Keywords provided by University of Sao Paulo:
 patients undergoing the liver transplantation
 acute kidney injury

Additional relevant MeSH terms:
 Wounds and Injuries
 Acute Kidney Injury
 Renal Insufficiency
 Kidney Diseases
 Urologic Diseases

ClinicalTrials.gov processed this record on April 13, 2017

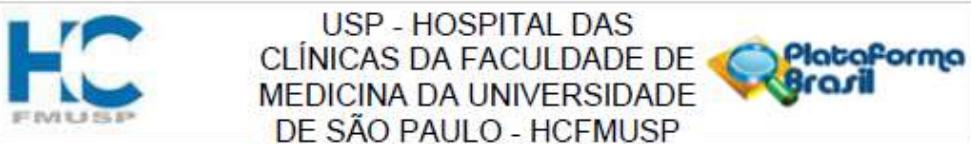
[^ TO TOP](#)

[For Patients and Families](#) | [For Researchers](#) | [For Study Record Managers](#)

[HOME](#) [RSS FEEDS](#) [SITEMAP](#) [TERMS AND CONDITIONS](#) [DISCLAIMER](#) [CUSTOMER SUPPORT](#)

Copyright | Privacy | Accessibility | Viewers and Players | Freedom of Information Act | USA.gov
 U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health and Human Services

ANEXO C - Parecer ético da emenda do projeto



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores de risco de injuria renal aguda no perioperatório de transplante hepático

Pesquisador: Etienne Maria Vasconcellos de Macedo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 06636513.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.488.937

Apresentação do Projeto:

Nova documentação foi encaminhada

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de Emenda visando utilização de parte dos dados coletados para trabalho de uma aluna Vivian Costa Souza.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Uma análise secundária em projeto com TCLE prévio não necessita de reconsentimento. Todavia se novas variáveis clínicas ou laboratoriais forem coletadas dos participantes e eles forem contatados novamente, um TCLE adicional deverá ser providenciado, mencionando estes aditivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide texto acima

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.488.937

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1652185_E2.pdf	17/12/2020 14:40:53		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	17/12/2020 14:39:45	Etienne Maria Vasconcellos de Macedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Fatores_de_Risco_IRA_Projeto.docx	22/10/2020 06:09:31	Etienne Maria Vasconcellos de Macedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2013_-_ANEXO_1_TCLE Contato atualizado.doc	22/04/2013 16:24:12		Aceito
Outros	2013 - ANEXO_3_Folha_de_Registro[1][1].doc	22/04/2013 14:51:41		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO_PLATAFORMABRA SIL_FRENTE.jpg	22/04/2013 14:06:21		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Janeiro de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO D - Red Cap

Confidential

Biomarkers in liver transplantation Part One 1
Page 1 of 1

Baseline Characteristics

Number of Study _____

Inclusion Date _____

Patient Information

First Name _____

Middle Initial _____

Last Name _____

Date of birth _____

Age (years) _____

Gender

Female
 Male

Race

White
 Black
 Oriental

Height (cm) _____

Weight (kilograms) _____

BMI _____

Hospital Information

Hospitalization date _____

At home

Yes
 No

ICU admission date _____

Intubation date _____

Procedency of the Patient

Hospital ward
 Emergency department
 Operative room
 Others

Is this an emergency or planned ICU admission ?

Planned admission
 Emergency admission

Kind of patient

Clinical
 Surgical

Confidential

Comorbidities

Number of Study _____

Number of Study _____

Clinical Characteristics

	No	Yes
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Smoking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ex-Smoking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcoholism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ex-Alcoholism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypothyroidism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arterial Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coronary Heart Disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Left Ventricular Ejection Fraction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Actual Corticosteroid Use	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atrial Fibrillation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dialytic Therapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Congestive Heart Failure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Renal Failure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Functional Status	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ASA Classification	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Other Comorbidities	_____	

Confidential

Biomarkers in liver transplantation Part One 1

Page 1 of 4

Intra-operative data

Number of Study _____

Number of Study _____

Date OLT _____

Donor

- Deceased
- Living donor

Kind of graft

- Full graft
- Right Lobe with medium veine
- Right Lobe without medium veine
- Left Lobe

Kind of surgery

- convencional
- piggy back sem clamp cava
- piggy back com clamp de cava

Graft weight (g) _____

Native Liver weight (g) _____

Time Anesthesia _____
(HH:MM)Time Surgery _____
(HH:MM)

Hepatectomy _____

Time Portal Clamp _____

ICV Clamp _____

Vasopressor

- None
- Nora
- Vasopress
- Dobuta
- Dopa

Dosis _____
(mcg/kg/min)

Confidential

Page 2 of 4

antibiotics_1

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Dosis

(gramas)

Antibiotics_2

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Dosis_2

(gramas)

immunosuppressive

- None
- methylprednisolone
- tacrolimus
- FK
- prednisone
- mycophenolate mofetil

Dosis

Confidential

Page 3 of 4

Diuresis	(Operating Room)
Diuretics	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Loop diuretic <input type="checkbox"/> thiazide diuretic <input type="checkbox"/> Potassium-sparing diuretic <input type="checkbox"/> Carbonic anhydrase inhibitors <input type="checkbox"/> Osmotic diuretic
Water Balance	<input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive
Value Water Balance	
Use of Terlipressin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Blood Components 1	<input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Platelets <input type="checkbox"/> Cryoprecipitated <input type="checkbox"/> Red Blood Cells
Number of Blood Components 1	
Blood Components 2	<input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Platelets <input type="checkbox"/> Cryoprecipitated <input type="checkbox"/> Red Blood Cells
Number of Blood Components 2	
Blood Components 3	<input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Platelets <input type="checkbox"/> Cryoprecipitated <input type="checkbox"/> Red Blood Cells
Number of Blood Components 3	
Blood Components 4	<input type="checkbox"/> Plasma <input type="checkbox"/> Platelets <input type="checkbox"/> Cryoprecipitated <input type="checkbox"/> Red Blood Cells
Number of Blood Components 4	
Use of Cell saver	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If affirmative, How many?	(ml)
Use of Albumin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If affirmative, How many ?	
Use of HBIG	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
SBP>	
SBP	
DPB >	
DBP	

Confidential

Page 4 of 4

BPA>	_____
BPA	_____
IC>	_____
IC	_____
DC>	_____
DC	_____
PVC>	_____
PVC	_____
O2 saturation >	_____
O2 saturation	_____
ETCO2 >	_____
ETCO2	_____
TIF - Cold Ischemia Time	_____
TIQ - Warm ischemia time	_____
TIT - Total Ischemia Time	_____

Confidential

Biomarkers in liver transplantation Part 2

Page 1 of 5

Clinical Followup

Number of Study _____

Number of Study _____

Date _____

Mode of Ventilation _____

- Spontaneous
- BIPAP
- PSV
- CMV - PCV
- CMV - VCV

Tidal Volume (mL) _____

Minimal PEEP (cmH₂O) _____Inspired Fraction of Oxygen (FiO₂ - %) _____PaO₂ (mmHg) _____

Chest X-ray Pulmonary Image description _____

- Congestion
- Consolidation
- Interstitial Infiltrate
- Pneumothorax
- Pleural Effusion

Pulmonary Image Location _____

- Right Lower Quadrant
- Left Lower Quadrant
- Right Upper Quadrant
- Left Upper Quadrant

(Can be more than 1 region)

Chest X-Ray of the day _____

SBP> _____

SBP _____

DBP> _____

DBP _____

BPA> _____

BPA _____

FC> _____

FC _____

Vasopressor 1 _____

- None
- Nora
- Vasopress
- Dobuta
- Dopa
- Azul de Metileno

Dosis _____

Confidential

Page 2 of 5

Vassopressor 2

- None
- Nora
- Vasopress
- Dobuta
- Dopa
- Azul de Metileno

Dosis

Vassopressor 3

- None
- Nora
- Vasopress
- Dobuta
- Dopa
- Azul de Metileno

Dosis

Diuresis

Diutetics

- No
- Loop diuretic
- thiazide diuretic
- Potassium-sparing diuretic
- Carbonic anhydrase inhibitors
- Osmotic diuretic

Water Balance

- Negative
- Positive

Value Water Balance

Edema

- Yes
- No

Diet

- fasting
- SNG open
- Diet Branda
- General Diet
- PND (SNE)

Evacuation

- evacuation
- present
- absent
- diarrhea

CBG- Capilar Blood Glucose >

CBG- Capilar Blood Glucose

Maximal Temperature (Â°C)

Minimal Temperature (Â°C)

Confidential

Page 3 of 5

Antibiotics 1

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Daily Antibiotic 1 Dosis

(Total Daily Dosis)

Antibiotics 2

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Daily Antibiotic 2 Dosis

(Total Daily Dosis)

Confidential

Page 4 of 5

Antibiotics 3

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Daily Antibiotic 3 Dosis

(Total Daily Dosis)

Antibiotics 4

- No
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Oxacillin
- Ampicillin
- Cefazoline
- Cefepime
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Imipenem
- Meropenem
- Amoxicillin/Clavulanic Ac.
- Piperacillin/Tazobactam
- Ampicillin/Sulbactam
- Metronidazol
- Fluconazol
- Amphotericin Deoxyxolate
- Liposomal Amphotericin
- Amikacin
- Gentamicin
- Mycafungin
- Caspofungin
- Anidulafungin

Daily Antibiotic 4 Dosis

(Total Daily Dosis)

Immunosuppressive 1

- None
- methylprednisolone
- tacrolimus
- FK
- prednisone
- mycophenolate mofetil

Dosis

(mg)

Confidential

Page 5 of 5

Immunosuppressive_2

- None
- methylprednisolone
- tacrolimus
- FK
- prednisone
- mycophenolate mofetil

Dosis_2

(mg)

Immunosuppressive 3

- None
- methylprednisolone
- tacrolimus
- FK
- prednisone
- mycophenolate mofetil

Dosis_3

(mg)

immunosuppressive_4

- None
- methylprednisolone
- tacrolimus
- FK
- prednisone
- mycophenolate mofetil

(mg)

Dosis 4

(mg)

Blood Components

- Plasma
- Platelets
- Cryoprecipitated
- Red Blood Cells

Number of Blood Components

Blood Components 2

- Plasma
- Platelets
- Cryoprecipitated
- Red Blood Cells

Number of Blood Components 2

Albumin

- Yes
- No

If, affirmative, How many?

Use of HBIG

- Yes
- No

Confidential

RRT

Number of Study _____

Number of Study _____

Diagnosis

- IRA
- DRC
- NDA

Type of AKI

- Clinica
- Obstructive
- Ischemic
- Other

Etiology of AKI

- Hepatorenal
- Sepsis
- Nephrotoxic
- Other

Reasons to start/pursue RRT:

- Hyperkalemia
- Acidemia
- Electrolyte Disturbance
- Progressive Azotemia
- Uremic Manifestations
- Oliguria (< 400 ml/24h)
- Fluid Overload
- Volume Status Unable to Accommodate Demands for Fluid
- Compromised Cardiac, Respiratory or Liver Status
- Intoxication
- Non-recovery of Renal Function
- Other

Start of nephrologist monitoring _____

RRT Start Date/Time: _____

Creatinine Value First Dialysis _____

Type of RRT procedure first:

- IHD
- SLED
- CVVH
- UF Only
- CVVHD
- PD
- CVVHDF
(first)

RRT Stop Date/Time: _____

Creatinine Value Last Dialysis _____

Last of nephrologist monitoring _____

Dialysis Pre

- Yes
- No

Number of Dialysis Transplantation Pre _____

Dialysis Pos

- Yes
- No

Number of Dialysis Transplantation Post _____

Total Number of Dialysis _____

Confidential

Page 2 of 2

Type of RRT procedure last:

- IHD
- SLED
- CVVH
- UF Only
- CVVHD
- PD
- CVVHDF

(last)

Type of Anticoagulation

- SF 0,9 %
- ACD
- HEP

Reasons for RRT discontinuation:

- Renal recovery
- Death
- Withdrawal of treatment
- Other

Death in Dialysis

- Yes
- No

Value of Creatinine in Death

Confidential

Outcomes

Number of Study	_____
Number of Study	_____
Date of Admission	_____
Date Admission UTI	_____
Date Alta UTI	_____
Hospital Discharge Date	_____
Readmission to ICU	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Death Date	_____
Cause of Death	_____
Diagnosis 1	(This Hospitalization)
Diagnosis 2	(This Hospitalization)
Diagnosis 3	(This Hospitalization)
Diagnoses that increase the length of hospital stay 1	_____
Diagnoses that increase the length of hospital stay 2	_____
Diagnoses that increase the length of hospital stay 3	_____
Need to re-transplantation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
If, affirmative. How many days ?	_____
Reason for re transplantation	_____