

MARIANA POLTRONIERI PACHECO

**Doença renal crônica no pós-transplante hepático: fatores
associados e métodos de avaliação**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro
D'Albuquerque

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Ferraz de
Campos Mazo

**São Paulo
2023**

MARIANA POLTRONIERI PACHECO

**Doença renal crônica no pós-transplante hepático: fatores
associados e métodos de avaliação**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro
D'Albuquerque

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Ferraz de
Campos Mazo

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pacheco, Mariana Poltronieri
Doença renal crônica no pós-transplante hepático :
fatores associados e métodos de avaliação / Mariana
Poltronieri Pacheco. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.
Coorientador: Daniel Ferraz de Campos Mazo.

Descritores: 1.Transplante de fígado 2.Doença
renal crônica 3.Inibidores de calcineurina
4.Elastografia 5.Métodos de avaliação

USP/FM/DBD-230/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu pai, Fabio, que sonhou esse momento comigo e, agora, está me guiando lá de cima.

À Marina e à Laura, motivos para eu querer um mundo melhor.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Tania, por estar comigo e me apoiar em todas as fases da minha vida. Esta vitória é mais sua do que minha.

Ao meu pai, Fabio, pelos longos anos de abdicção em prol de minha formação e realização de meus sonhos. Você está aqui em cada linha desta tese.

Ao meu irmão, Henrique, por ser minha maior força, acreditando em mim quando nem eu mesma acreditava. Você faz minha vida ser mais leve.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro, por aceitar me orientar e me dar a oportunidade de realizar este sonho.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Daniel Mazo, por tudo ao longo desses anos, mas, principalmente, pela paciência. Faltam-me palavras para descrever o médico, o professor, o pesquisador e a pessoa que você é! Minha eterna gratidão!

À Patrícia Momoyo, por todo carinho, amizade e suporte. Sem você, nada disso estaria acontecendo.

À Dra. Denise Paranaguá e ao Dr. Roque Gabriel, por toda a disponibilidade e ajuda no decorrer deste projeto.

À Livia Zardo, pela amizade e apoio constante, não me deixando desistir nos momentos mais críticos.

À Luciana Lofego, por ser minha inspiração desde meu terceiro período de Faculdade. É uma honra ser sua colega de especialidade.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Causas de disfunção renal no transplante hepático	5
1.1.1 Pré-transplante.....	5
1.1.2 Perioperatório.....	8
1.1.3 Pós-transplante	9
1.2 Métodos de avaliação da função renal	14
1.3 Estratégias de prevenção da doença renal crônica no pós-transplante.....	21
1.4 Justificativa.....	27
2 OBJETIVOS	28
2.1 Geral.....	29
2.2 Específicos	29
3 MÉTODOS	30
3.1 Desenho do estudo	31
3.2 Seleção de pacientes	32
3.2.1 Critérios de inclusão.....	32
3.2.2 Critérios de exclusão.....	32
3.3 Variáveis e definições utilizadas no estudo	33
3.3.1 Características demográficas.....	33
3.3.2 Comorbidades e hábitos de vida.....	33
3.3.3 Dados do Transplante	34
3.3.4 Variáveis laboratoriais	35
3.3.5 Medida estimada da TFG através de fórmulas	36
3.3.6 Estudo da TGF através do ⁵¹ Cr-EDTA	37
3.3.7 Avaliação através da elastografia renal por ARFI	38
3.4 Análise estatística.....	40
3.5 Aspectos éticos	41
4 RESULTADOS.....	42
4.1 Dados epidemiológicos	43
4.2 Avaliação de função renal através da creatinina e fórmulas de TFG	47
4.3 Fatores associados à doença renal crônica em transplantados na fase adulta	52

4.4	Avaliação detalhada da função renal.....	57
4.4.1	Dados epidemiológicos	57
4.4.2	Avaliação de função renal através da creatinina e fórmulas de TFG	59
4.4.3	Avaliação da TFG através da depuração do ⁵¹ Cr-EDTA.....	59
4.4.4	Avaliação através da elastografia renal por ARFI	61
5	DISCUSSÃO	65
6	CONCLUSÕES	86
7	ANEXOS	88
8	REFERÊNCIAS.....	97
	APÊNDICE.....	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	- Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas
ALT	- Alanino aminotransferase
ARFI	- <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AST	- Aspartato aminotransferase
CBS	- Colangite biliar secundária
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	- Carcinoma hepatocelular
CNI	- Inibidores de calcineurina (do inglês, <i>calcineurin inhibitors</i>)
Cr-EDTA	- Etileno diamino tetra-acetato cromo radioativo
DM	- Diabetes mellitus
DP	- Desvio-padrão
DRC	- Doença renal crônica
EDTA	- Etileno diamino tetra-acetato
EHNA	- Esteato-hepatite não alcoólica
EVE	- Everolimus
FA	- Fosfatase alcalina
FK	- Tacrolimus
GGT	- Gamaglutamil transferase
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	- Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IC	- Intervalo de confiança.
ILTS	- <i>International Liver Transplantation Society</i>
IMC	- Índice de massa corpórea
IR	- Índice de resistência
KF	- <i>Kappa de Fleiss</i>
LRA	- Lesão renal aguda
MDRD	- <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MELD	- <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>

MMF	- Micofenolato mofetil
m-Tor	- <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NGAL	- <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NO	- Óxido nítrico
OR	- <i>Odds ratio</i>
PAAF	- Polineuropatia amiloidótica familiar
PFIC	- <i>Progressive Intrahepatic Familiar Colestasis</i>
PG	- Prostaglandina
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SHR	- Síndrome hepatorenal
TbX	- Tromboxano
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	- Taxa de filtração glomerular
TH	- Transplante hepático
UNOS	- <i>United Network for Organ Sharing</i>
US	- Ultrassonografia
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais causas de disfunção renal em TH	4
Quadro 2 - Correlação entre ARFI e TFG	20
Quadro 3 - Indicações de encaminhamento ao nefrologista	22
Quadro 4 - Principais fórmulas utilizadas para cálculo da TFG	36
Quadro 5 - Estágios de disfunção renal conforme a TFG	36
Quadro 6 - Critérios utilizados para cálculo de depuração de ⁵¹ Cr-EDTA	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo da lesão renal precoce por CNI	10
Figura 2 - Mecanismo da lesão renal tardia por CNI	12
Figura 3 - Ultrassonografia e elastografia renal por ARFI	39
Figura 4 - Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas pré-transplante	44
Tabela 2 - Características epidemiológicas pós-transplante.....	45
Tabela 3 - Comparação entre comorbidades antes e após TH.....	46
Tabela 4 - Valores de TFG nas diferentes fórmulas utilizadas.....	47
Tabela 5 - Estratificação dos estágios de DRC por sexo e raça	50
Tabela 6 - Concordância entre os estágios de TFG pelas fórmulas	51
Tabela 7 - Concordância entre as fórmulas avaliadas	51
Tabela 8 - Correlação entre as fórmulas de TFG utilizadas.....	52
Tabela 9 - Fatores associados à DRC de acordo com MDRD-4 (n=174)	54
Tabela 10 - Análise univariada dos fatores associados à DRC (n=174)	55
Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados à DRC (n=174)	56
Tabela 12 - Características pré-transplante do subgrupo	58
Tabela 13 - Características pós-transplante do subgrupo	58
Tabela 14 - Correlação entre os estágios de TFG pelos métodos.....	60
Tabela 15 - Associação entre estágios de TFG por MDRD-4 e ARFI renal.....	61
Tabela 16 - Comparação dos valores de ARFI renal com presença ou não de DRC pelo MDRD-4.....	62
Tabela 17 - Comparação dos valores de ARFI renal com os estágios de TFG pelo MDRD-4	63
Tabela 18 - Análise da curva ROC para predição dos pontos de corte do ARFI renal para DRC avançada por MDRD-4	64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão entre a creatinina atual e o tempo de transplante	47
Gráfico 2 - Estágios de TFG pela fórmula de Cockcroft-Gault	48
Gráfico 3 - Estágios de TFG pela fórmula MDRD-4	48
Gráfico 4 - Estágios de TFG pela fórmula CKD-EPI.....	49
Gráfico 5 - Distribuição dos estágios de taxa de filtração glomerular.....	49
Gráfico 6 - Correlação entre os estágios de DRC MDRD-4 e o tempo de TH.....	53
Gráfico 7 - Estágios de TFG calculados pela fórmula MDRD-4 no subgrupo.....	59
Gráfico 8 - Estágios de TFG pela depuração do 51Cr-EDTA no subgrupo.....	60
Gráfico 9 - Correlação entre a TFG por MDRD- 4 e o IR	62
Gráfico 10 - Curva ROC do ARFI renal para DRC avançada por MDRD-4.....	64

RESUMO

Pacheco MP. *Doença renal crônica no pós-transplante hepático: fatores associados e métodos de avaliação* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: O desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) após o transplante hepático (TH) tem forte impacto na sobrevida dos pacientes. Em razão da sua natureza multifatorial, identificar com precisão os pacientes sob risco e desenvolver estratégias preventivas são de extrema importância. Entretanto, são poucos os estudos em nosso meio que avaliaram a frequência de DRC pós-TH e fatores associados, assim como inexistem estudos avaliando o papel da elastografia renal nesse cenário. **Métodos:** Estudo transversal, unicêntrico, realizado em pacientes submetidos à TH há pelo menos um ano, em seguimento ambulatorial regular. Características demográficas, clínicas e laboratoriais foram avaliadas pré e pós-TH. Para avaliação da TFG, foram utilizadas equações baseadas na medida sérica da creatinina (Cockcroft–Gault, MDRD-4 e CKD-EPI), assim como através da depuração do $^{51}\text{Cr-EDTA}$. A elastografia renal por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) foi realizada com aparelho de ultrassom *Siemens Acuson S200*. **Resultados:** Foram incluídos 185 pacientes, sendo 68,09% homens, com média de idade de 55,6 anos, tendo a hepatite C como a etiologia da doença hepática mais frequente. O tempo médio pós-TH foi de 9,1 anos e a frequência de DRC pelas fórmulas Cockcroft Gault, MDRD-4 e CKD-EPI foi de 36,25%, 47,81% e 45,09%, respectivamente. A concordância média entre as fórmulas foi moderada, com maior força no par MDRD-4 x CKD-EPI. Os fatores associados à DRC na regressão logística univariada foram HAS pré e pós TH e uso de prednisona, mantendo-se significativa na análise multivariada HAS pós-TH (OR: 38,241; IC95%:4,025 – 363,37; $p=0,002$), além de esteato-hepatite não alcoólica (OR: 1,491; IC95%:1,234 – 3,777; $p=0,032$) e hepatite B (OR: 0,019; IC95%:0,001 – 0,448; $p=0,014$). Realizou-se em 17 pacientes a depuração renal de $^{51}\text{Cr-EDTA}$, que apresentou correlação moderada com a TFG estimada pela fórmula MDRD-4. No subgrupo ($n=32$) que realizou a avaliação através do ARFI renal, na detecção de DRC grave, o teste apresentou sensibilidade de 99%, especificidade de 75% e valor preditivo negativo de 100% no ponto de corte de $> 2,18$ m/s, com área sob a curva ROC de 0,903. **Conclusões:** DRC avaliada pela fórmula MDRD-4 acomete quase metade dos transplantados

hepáticos. HAS pós-TH e esteato-hepatite não alcoólica estiveram associadas à DRC pós TH, enquanto hepatite B apresentou associação negativa com DRC. A elastografia renal por ARFI pode ser útil na identificação de paciente com DRC grave nesse contexto, porém novos estudos são necessários.

Descritores: Transplante de fígado; Doença renal crônica; Inibidores de calcineurina; Elastografia; Métodos de avaliação.

ABSTRACT

Pacheco MP. *Chronic kidney disease after liver transplantation: associated factors and evaluation methods* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: The development of chronic kidney disease (CKD) after liver transplantation (LT) has a strong impact on the patients' survival. Due to its multifactorial nature, accurately identifying patients under risk and developing preventive strategies are of utmost importance. However, studies in the field that evaluated the frequency of post-LT CKD and associated factors are scant. Likewise, there is a lack of research assessing the role of renal elastography in such scenario. **Methods:** Cross-sectional study, unicentric, with patients submitted to LT for at least one year, under regular outpatient clinic follow-up. Demographic, clinical and laboratorial characteristics were evaluated pre- and post-LT. For the assessment of FGR, equations based upon serum creatinine measurement (Cockcroft-Gault, MDRD-4, and CKD-EPI) were employed, alongside the depuration of ^{51}Cr -EDTA. Renal elastography via ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) was performed with a *Siemens Acuson S200*. **Results:** 185 patients were evaluated, 68.09 % of which were men, with mean age of 55.6 years, with the most frequent etiology of liver disease being hepatitis C. The mean post-LT period was 9.1 years and the frequency of CKD via Cockcroft-Gault, MRDR-4 and CKD-EPI was 36.25 %, 47.81 % and 45.09%, respectively. The agreement among the formulae was moderate, with higher value for the MDRD-4 x CKD-EPI pair. Factors associated with CKD in the univariate logistic regression were pre- and post-LT hypertension and the use of Prednisone. Were significant in the post-LT multivariate analysis hypertension (OR: 38.241; IC95%: 4.025 - 363.37; $p=0.002$), non-alcoholic steatohepatitis (OR: 1.491; IC95% 1.234 - 3.777; $p=0.032$) and hepatitis B (OR: 0.019; IC95%: 0.001 - 0.448; $p=0.014$). Seventeen patients underwent renal depuration of ^{51}Cr -EDTA, which displayed moderate correlation with FGR estimated via MDRD-4. In the subset ($n=32$) that underwent evaluation via renal ARFI, in the detection of advanced CKD, the test revealed sensitivity of 99 %, specificity of 75 % and negative predictive value of 100 % at the cutoff of >2.18 m/s, with area under ROC curve of 0.903. **Conclusions:** CKD evaluated via MDRD-4 affects almost half of LT patients. Post-LT hypertension and non-alcoholic steatohepatitis were associated with post-LT CKD, while hepatitis B had a

negative association with CKD. Renal elastography via ARFI could be useful for the identification of patients with advanced CKD in such a context, but further studies are required.

Descriptors: Liver transplantation; Chronic kidney disease; Calcineurin inhibitors; Elastography; Evaluation methods.

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) modificou a história natural dos pacientes com cirrose, sendo considerado na atualidade o tratamento padrão-ouro para o estágio final das doenças hepáticas, incluindo o carcinoma hepatocelular^{1,2}. Avanços significativos em imunossupressão, tratamento da rejeição celular aguda e crônica, prevenção das infecções, preparo pré-operatório, preservação dos órgãos, técnica operatória e anestésica e manejo no pós-operatório fazem com que, no curto prazo, a mortalidade, decorrente principalmente de causas intraoperatórias, infecção e rejeição aguda, diminuísse consideravelmente¹. No entanto, a mortalidade no longo prazo não se alterou nos últimos anos³. O aumento da sobrevida levou, por sua vez, ao aumento das complicações consideradas tardias ao TH, como diabetes mellitus (DM), complicações cardiovasculares, malignidades e disfunção renal^{1,4}.

Dos pacientes que sobrevivem aos primeiros seis meses pós-transplante, a maioria deles irá desenvolver doença renal crônica (DRC)^{5,6}. A incidência cumulativa de DRC pós-TH é significativamente maior do que a encontrada após transplantes cardíaco e pulmonar⁵. A presença de DRC no pós-transplante, definida pela *Chronic Kidney Foundation*, como redução da taxa de filtração glomerular (TFG) para valores menores que 60 mL/min/1,73 m² por 3 meses ou mais, é uma complicação comum e fortemente

impactante na sobrevida do enxerto e do paciente⁷. Estudo recente com 602 pacientes transplantados entre 2010 e 2016 nos Estados Unidos demonstrou 41,5% de DRC em diversos estágios, além da falência renal responsável por 6% das causas de morte dos pacientes que sobreviveram aos primeiros 6 meses pós-transplante⁸.

Estudos de prevalência e incidência de disfunção renal pós-transplante demonstram amplas variações, atribuídas principalmente aos diferentes critérios de definição de DRC usados e ao tempo de seguimento⁹. O primeiro consenso da *International Liver Transplantation Society* (ILTS) reporta prevalência de DRC pós-TH, variando entre 30% e 90%, com 2% a 5% de DRC terminal por ano, necessitando de terapia de substituição renal¹⁰. Dados do *Scientific Registry of Transplant Recipients* revelam incidência de estágio 4 ou 5 de DRC após 1, 3 e 5 anos do transplante em 8%, 14% e 18%, respectivamente, com aumento em torno de 25% após 10 anos de transplante^{5,7}. Um grande estudo prospectivo realizado pela *Mayo Clinic* avaliou a prevalência de DRC mediante a mensuração da TFG pela depuração de iotalamato em 1.211 pacientes ao longo de 25 anos, demonstrando que a maioria dos transplantados apresenta estágio 3 de DRC ao final do primeiro ano pós-transplante (48%) e também predomínio desse estágio ao longo de 10 e 25 anos após (41% e 21%, respectivamente)⁹. Apenas 18% apresentavam função renal normal ao final dos 25 anos de seguimento, em contraste com 39% da população geral na mesma faixa etária⁹.

Quando os diversos graus de disfunção renal foram avaliados, poucos estudos traziam dados das fases mais precoces. Estudo espanhol com 230 pacientes demonstrou que 30,8%, 28,8% e 26,4% apresentavam estágio 3 de DRC após 12, 24 e 30 meses pós-transplante, respectivamente¹¹. Interessante ressaltar que, apesar de o estágio 2 ainda não ser considerado DRC, nesse mesmo estudo, observa-se grande percentagem de pacientes que se encontram nessa faixa de TFG, e todos apresentavam-se com *clearance* normal antes do transplante (46,2%, 41,9% e 46,2% após 12, 24 e 30 meses, respectivamente)¹¹. Já no estudo norte-americano, a prevalência de pacientes em estágio 2 após 1 ano de transplante foi de 21,7% em pacientes com pressão arterial controlada e de 24,9% em pacientes com descontrolo pressórico no pós-TH⁸.

As etiologias da disfunção renal pós-TH são multifatoriais e podem ser definidas em fatores pré-transplante, intraoperatórios e pós-transplante⁹ (Quadro 1). Embora grandes esforços tenham sido feitos para reduzir ou evitar esses fatores predisponentes para disfunção renal, muitos deles são não modificáveis, por exemplo, as doenças pré-existentes⁹.

Quadro 1 - Principais causas de disfunção renal em TH

Pré-transplante	Intraoperatório	Pós-transplante
Hipovolemia	Instabilidade hemodinâmica	Inibidores de calcineurina
Infecções	Lesão de reperfusão	Nefropatia diabética
Drogas nefrotóxicas		Nefropatia hipertensiva
Síndrome hepatorenal		

TH: Transplante hepático.

1.1 Causas de disfunção renal no transplante hepático

1.1.1 Pré-transplante

A lesão renal aguda (LRA) é uma condição comum em pacientes com cirrose¹², com uma prevalência estimada de 20% a 57% em pacientes hospitalizados com doença hepática descompensada, com importante impacto na mortalidade¹²⁻¹⁶. A LRA é um problema subestimado, uma vez que o principal parâmetro utilizado ainda é a creatinina sérica, e esta superestima a TFG por diversos motivos, por exemplo, a massa muscular geralmente diminuída no paciente com doença hepática crônica¹⁷. Na cirrose avançada, a presença de LRA é comum, principalmente secundária à infecção, hipovolemia, uso de vasodilatadores e outras drogas nefrotóxicas, como anti-inflamatórios não esteroidais e contraste. No entanto, particularmente naqueles com doença mais grave, a principal causa de perda de função renal é a disfunção circulatória desencadeada pela hipertensão portal¹⁸. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona leva à vasoconstrição renal, que pode ser revertida com a resolução da hipertensão portal, conforme é possível verificar nos casos de síndrome hepatorenal (SHR)¹⁸. Com a evolução do conhecimento sobre a forma aguda da SHR, atualmente se sabe que, além da disfunção circulatória, há uma inflamação sistêmica com disfunção microvascular e lesão tubular direta¹⁹⁻²¹. A combinação de terlipressina com albumina é capaz de restaurar a função renal em 40%-73% dos pacientes com SHR²²⁻²⁷. Além disso, a resposta à terlipressina e albumina está associada à redução da necessidade de terapia de substituição renal após o TH e a disfunção renal

após 1 ano do transplante, conforme recente estudo de Piano *et al.*²⁸. No entanto, vasoconstrição renal por longos períodos associada ao próprio dano causado pelo procedimento cirúrgico pode levar à lesão orgânica e ser menos reversível, o que explica o fato de alguns pacientes com SHR evoluírem com pior função renal após o transplante²⁹. A não recuperação de função renal está associada à duração da diálise pré-transplante em pacientes com SHR³⁰. Por outro lado, a recuperação da função renal e sobrevida pós-TH é melhor em pacientes com SHR em comparação com aqueles com necrose tubular aguda³¹⁻³².

Vale ressaltar que a LRA é fator de risco cada vez mais reconhecido para o desenvolvimento e progressão da DRC. Um estudo espanhol recente reportou que, em uma coorte de pacientes com cirrose que sobreviveram a episódio de LRA, 25% desenvolveram DRC, e essa transição de LRA para DRC foi associada a risco aumentado de LRA, complicações de cirrose e reinternação hospitalar³³. A cirrose pode não ser apenas um fator de risco para LRA, mas também pode representar uma condição predisponente para o desenvolvimento de DRC³⁴, com impacto naqueles que necessitam de TH.

Além disso, algumas doenças crônicas do parênquima renal específicas de pacientes com cirrose, como nefropatia por imunoglobulina A (por exemplo, na cirrose alcoólica) ou glomerulonefrite de complexos imunológicos (por exemplo, nas hepatites B e C), são cada vez mais encontradas em candidatos à transplante hepático^{18,35}. No entanto, causas não específicas de DRC, como a relacionada à síndrome metabólica, também são mais e mais frequentes nessa população³⁶. Atenção especial

deve ser dada aos pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), hepatopatia que apresenta crescente indicação de transplante no Ocidente, inclusive por hepatocarcinoma³⁷⁻⁴¹. Fatores de risco adicionais para lesão renal estão presentes nesses pacientes, como diabetes, hipertensão arterial e obesidade, fazendo com que já tenham algum grau de lesão renal no pré-transplante⁴². Além disso, demonstrou-se que EHNA é preditora independente de lesão renal estágio 3 no pós-transplante⁴³.

Por fim, o próprio sistema *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) usado para alocação dos órgãos, ao incluir a creatinina em seu cálculo, favorece candidatos com disfunção renal¹⁸, podendo aumentar não apenas o número de pacientes que necessitam de terapia de substituição renal após o TH, mas também o número de transplantes simultâneos de fígado-rim, gerando impacto no longo prazo na função renal^{18,44}. O risco de doença renal em estágio terminal pós-TH, relacionado à mortalidade, é 15% maior na era pós-MELD, conforme mostrado por Sharma *et al.*⁴⁵, em 2011. Com base nos dados da United Network for Organ Sharing (UNOS) de receptores de TH entre 2005 e 2017, um recente estudo retrospectivo americano demonstrou que a proporção atribuível à creatinina no escore MELD-Na $\geq 50\%$ foi associada à disfunção renal avançada em 1 ano após o TH⁴⁶.

1.1.2 Perioperatório

O desenvolvimento de lesão renal no período perioperatório resulta em prolongamento do tempo de internação, bem como no aumento de riscos de rejeição aguda, infecção e mortalidade global⁴⁷. A disfunção renal durante esse período tem incidência relatada de 11%-94% dependendo da definição e do método de avaliação realizado⁴⁸, sendo a necrose tubular aguda a causa mais frequente^{6,18}. Fatores de risco para LRA perioperatória incluem drogas nefrotóxicas utilizadas durante e imediatamente após a cirurgia, sepse, redução da perfusão renal em razão de instabilidade hemodinâmica durante o procedimento e do efeito deletério da lesão de isquemia-reperfusão^{6,49}.

Pico muito alto de aspartato aminotransferase (AST) no perioperatório correlaciona-se de forma independente com o risco de lesão renal após o TH^{6,50}. Uso de hemoderivados no intraoperatório, especialmente quando excede a 10 unidades, aumenta o risco de disfunção renal quando combinado a uma diurese menor que 100 mL/h⁵¹. Uso excessivo de hemoderivados pode estar relacionado a grandes perdas sanguíneas e, conseqüentemente, à hipotensão, mas também podem induzir a um estado pró-inflamatório que prejudica o fornecimento de oxigênio para os tecidos, aumentando a concentração de hemoglobina livre e ferro, que são nefrotóxicos⁵².

Além disso, a escassez de órgãos acaba forçando a utilização de enxertos mais marginais (de pacientes mais velhos, com esteatose, doadores com morte devido a causas circulatórias), o que se relaciona diretamente com a lesão de isquemia-reperfusão⁵³ e, conseqüentemente, pode resultar em mais disfunção renal posteriormente⁵⁴.

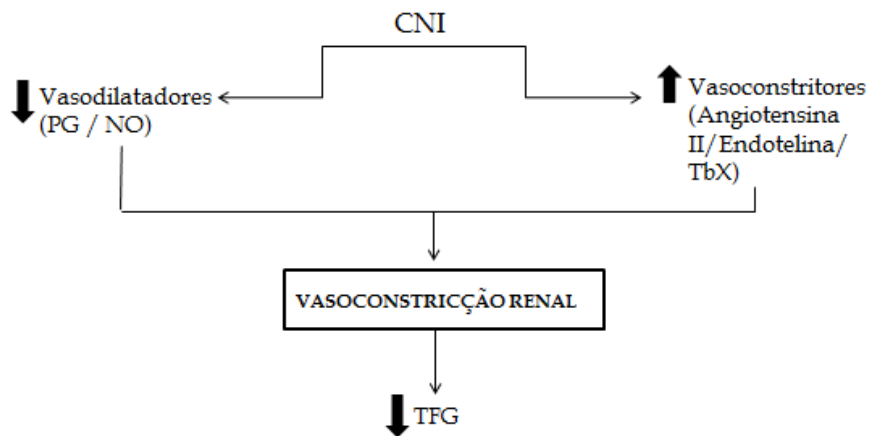
Modelos preditivos de disfunção renal usando essas variáveis já foram avaliados, porém nenhum deles foi capaz de prever adequadamente o desfecho a tempo de intervenção adequada⁴⁸.

1.1.3 Pós-transplante

1.1.3.1 Até 1 ano

Os achados patológicos mais comuns em pacientes com DRC 1 ano pós-transplante submetidos à biópsia renal incluem toxicidade por inibidores de calcineurina (CNI), nefropatia diabética e microangiopatia trombótica⁷.

A nefrotoxicidade precoce por CNI é na maior parte funcional e dose-dependente, com indução de vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes e redução da perfusão renal e do coeficiente de ultrafiltração e, conseqüentemente, da filtração glomerular^{10,55}. Portanto, as alterações renais precoces podem ser reversíveis com a redução da dose do CNI⁵. O mecanismo preciso da vasoconstrição não é claro, mas se sabe que há um desequilíbrio nas substâncias vasoativas que levam à diminuição da produção de vasodilatadores, tais como óxido nítrico e prostaglandinas, e à maior liberação de vasoconstritores, como endotelina, tromboxano e angiotensina II^{10,56}, conforme apresentado na Figura 1.



Fonte: adaptado de Charlton *et al.*¹⁰.

CNI: inibidores de calcineurina; PG: prostaglandina; NO: óxido nítrico; TbX: tromboxano; TFG: taxa de filtração glomerular.

Figura 1 - Mecanismo da lesão renal precoce por CNI

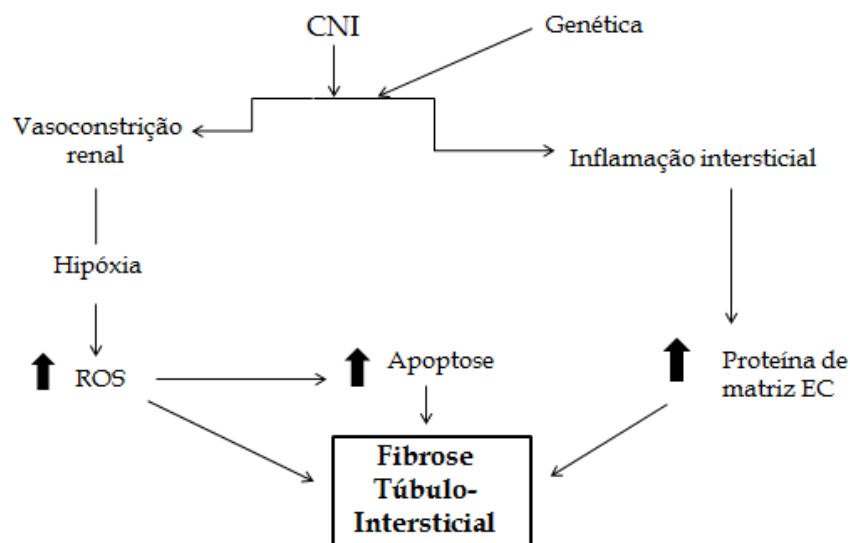
Um grande estudo usando a base de dados da UNOS avaliou 1.720 pacientes com disfunção renal pré-TH e demonstrou que o fator preditor isolado mais importante para a recuperação de função renal, definida como creatinina menor que 1,5 mg/dL e sobrevida maior que 29 dias, foi a ausência de disfunção do enxerto⁵⁷. A indução com globulina antitímócito, diminuindo o uso de CNI, também foi fator protetor⁵⁷. Curiosamente, os autores mostraram que a necessidade de diálise por até 8 semanas não foi um fator que contribuiu para a evolução da DRC⁵⁷. Lin *et al.*⁵⁸, em 2012, em estudo tailandês, sugerem que a creatinina da quarta semana pós-transplante parece ser uma boa variável para prever DRC em 5 anos, o que sugere que o manejo agressivo precoce da lesão renal no pré-transplante pode evitar o desenvolvimento de DRC. Ye *et al.*⁵⁹, em 2020, demonstraram que a creatinina de 1 ano pós-transplante (após a fase em que complicações pós-operatórias podem ocorrer, além de maior estabilização da imunossupressão) tem boa correlação com a TFG em 5 anos.

1.1.3.2 Após 1 ano

Sem dúvidas, o principal mecanismo de evolução para DRC é a nefrotoxicidade por CNI. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes que evoluem com disfunção renal pós-transplante tenham como causa de base a nefrotoxicidade por CNI⁶. Gonwa *et al.*⁶⁰, em 2001, avaliaram retrospectivamente a função renal de 843 pacientes até 13 anos pós-TH e a causa mais comum de doença renal em estágio terminal foi toxicidade por CNI (73,3%). Outras causas importantes incluíram progressão de doença renal subjacente (11,1%), SHR não recuperada (6,66%), glomeruloesclerose segmentar focal (6,66%) e necrose tubular aguda/toxicidade por anfotericina (2,22%)⁶⁰. No longo prazo, DM e hipertensão arterial agravam ainda mais os danos renais¹⁸. Como a terapia imunossupressora padrão tem como base o uso de CNI (como tacrolimus [FK] e ciclosporina) em monoterapia ou em associação com outros agentes (por exemplo, micofenolato)⁶¹, o manejo dessa complicação é um dos principais desafios dos médicos que trabalham com pós-transplante.

A forma crônica da nefrotoxicidade por CNI é caracterizada pelo desenvolvimento de dano estrutural irreversível e pode levar à doença renal em estágio final¹⁰. Histologicamente, pode existir uma arteriopatia obliterante, colapso isquêmico do glomérulo, vacuolização tubular e áreas focais de atrofia tubular e fibrose intersticial¹⁰. Existe uma importante variabilidade genética no desenvolvimento de nefropatia crônica induzida por CNI⁶². Os fatores responsáveis pela lesão crônica por CNI são complexos e não bem compreendidos, mas passam por inflamação intersticial e

vasoconstrição renal, com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona de forma importante (Figura 2). Assim, há um desbalanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstrictores, levando a dano renal¹⁰. Outro possível mecanismo implicado na nefrotoxicidade por CNI é a lesão direta nas células tubulares epiteliais, resultante do bloqueio da permeabilidade mitocondrial e inibição da prolil isomerase, enzima responsável pela interconversão de isômeros *cis* e *trans* de ligações peptídicas, que podem acelerar ou retardar a clivagem de proteínas⁶³.



Fonte: adaptado de Charlton *et al.*¹⁰.

CNI: inibidores de calcineurina; ROS: espécies reativas de oxigênio; EC: extracelular.

Figura 2 - Mecanismo da lesão renal tardia por CNI

O estudo de Ye *et al.*⁵⁹, em 2020, também analisou possíveis fatores preditores de evolução para DRC em pacientes pós-TH em uso de FK e observou que a TFG de 1 ou 2 anos após o transplante se correlaciona bem com a encontrada após 5 anos, além de demonstrar que aqueles pacientes que tinham a TFG menor que 60 mL/min/1,73 m² eram aqueles que provavelmente desenvolverão uma lesão renal irreversível nos próximos anos. Interessante observar que, apesar de não encontrarem significância estatística na redução anual da TFG entre os grupos em uso de FK e nos que não usavam FK, a concentração sérica de FK influenciou a progressão para DRC em 1 e 2 anos, com curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) de 0,73 e 0,78 respectivamente⁵⁹.

O desenvolvimento de síndrome metabólica pós-transplante é comum⁶⁴. Além dos fatores de risco pré-transplante permanecerem, há um acréscimo de risco pós-transplante devido à imunossupressão com corticoides e CNI⁶⁵. Além disso, em razão do aumento de EHNA como indicação de TH, espera-se que os componentes da síndrome metabólica continuem também no pós-transplante³⁷⁻⁴¹. VanWagner *et al.*⁸, em 2020, demonstraram que hipertensão ocorre em até 92% dos pacientes e diabetes em 53%, conferindo risco adicional para o desenvolvimento de DRC nesses pacientes. Além disso, há a possibilidade de evolução novamente para fibrose avançada/cirrose, o que adiciona os componentes de disfunção renal no cirrótico aos associados à imunossupressão⁶⁶.

1.2 Métodos de avaliação da função renal

Em razão da natureza multifatorial da DRC no período pós-transplante, é fundamental⁶⁷ ter a capacidade de identificar com precisão os pacientes de risco e desenvolver estratégias preventivas. A descoberta de um marcador de maior sensibilidade propiciaria rápida detecção de fatores de injúria renal, com possibilidade de intervenções terapêuticas precoces. Na avaliação da função renal, a medida da TFG é a prova laboratorial mais utilizada⁶⁸. Para tanto, o teste realizado com maior frequência na prática clínica é a dosagem da creatinina sérica, que fornece informação sobre a TFG e tem a seu favor o fato de ser amplamente disponível e ter baixo custo^{7,68}. No entanto, além de considerações referentes a aspectos analíticos do exame, existem características próprias do indivíduo que podem interferir no resultado. Os valores de referência da creatinina são influenciados por fatores não renais, como peso corporal, massa muscular, raça, idade, sexo e ingestão de proteína, portanto, sendo diferentes para crianças, mulheres e homens adultos⁶⁹. Também é considerado um marcador tardio de disfunção renal, sendo necessária uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular antes de ocorrer um aumento na creatinina sérica⁶⁸. A acurácia pode ser melhorada através da medição da depuração de creatinina de 24 horas, porém essa medição também apresenta limitações: maior custo, necessidade de armazenar urina por um período de 24 horas (podendo ficar sujeita a erros de coleta a ao esvaziamento incompleto da bexiga), além do efeito da secreção tubular da creatinina⁶⁹. Por se tratar de uma pequena molécula e não se ligar às proteínas séricas, a creatinina é livremente filtrada pelos

glomérulos. Entretanto, cerca de 10%-20% da creatinina excretada na urina provém de sua secreção pela célula tubular proximal. Essa secreção tubular não apenas é o principal determinante da superestimação da função renal quando se utiliza a depuração de creatinina⁷⁰; mas também é variável num mesmo indivíduo, elevando-se à medida que reduz a filtração glomerular⁶⁸⁻⁷⁰.

Equações desenvolvidas especificamente para estimativa da depuração de creatinina (Cockcroft-Gault)⁷¹ ou *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)⁷² têm sido amplamente utilizadas na prática clínica⁶⁸. A MDRD-4 (MDRD simplificado) é a equação normalmente usada para calcular a TFG, uma vez que é considerada tão precisa como a MDRD-6 (equação original)⁷³. De fato, há inegáveis vantagens em seu uso, mas, embora generalizada no ambiente clínico, a mensuração da TGF através de fórmulas pode não ser precisa, particularmente em doentes com biótipo incomum, alterações na dieta, na presença de uma rápida alteração de função renal, ou quando os valores da TFG são maiores que 60 mL/min/1,73 m²⁷⁰.

A guia de recomendação conjunta da Sociedade Americana de Transplante com a Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) de 2012 recomenda o uso da equação MDRD em qualquer uma de suas quatro variáveis como sendo superior ao uso das fórmulas com creatinina isolada e também da estimativa da depuração de 24 horas⁷⁴. No entanto, em 2017, a Sociedade Americana de Transplante produziu documento em que recomenda especificamente o uso da MDRD-4, além da CKD-EPI⁷⁵, como fórmulas que fornecem uma estimativa mais precisa da TFG nessa população⁷⁶. A guia de recomendação britânica de

manejo pós-transplante de 2019 não cita qual método utilizar, apenas indica monitoramento próximo⁷⁷.

A proteinúria pode estar ausente mesmo em fases avançadas de DRC em razão do efeito antiproteinúrico de CNI⁷⁴. No entanto, a guia da AASLD recomenda sua mensuração em amostra isolada pelo menos uma vez ao ano⁷⁴.

A cistatina C é colocada como marcador de filtração glomerular alternativo, já que, por ser completamente eliminada na circulação, sua concentração sérica refletiria bem a TFG⁷⁸. Diferentemente da creatinina, não sofre influência da massa muscular, dieta ou presença de infecção ou malignidade^{68,78}. Outros fatores, porém, como idade, sexo masculino, peso, altura, fumo, uso de esteroides, além de doenças de tireoide, estão associados de forma independente a níveis elevados de cistatina C, sugerindo pouca especificidade para disfunção renal⁶⁸. A guia da Sociedade Americana de Transplante recomenda as equações da TFG com cistatina como sendo as de maior acurácia em pacientes no pós-transplante⁷⁶.

A depuração renal de inulina é o padrão-ouro na medida da TGF, mas a necessidade de realizar exame em condições padronizadas com infusão contínua endovenosa do marcador, o elevado custo do produto, e os aspectos peculiares da dosagem laboratorial trazem limitações a seu uso na prática clínica, restringindo-se praticamente ao ambiente de pesquisa⁷⁹. O uso do *clearance* plasmático e renal de isótopos radioativos, como o etileno diamino tetra acetato (EDTA) marcado com cromo radioativo (⁵¹Cr-EDTA), está cada vez mais difundido na prática clínica, pois se trata de método mais simples e

seguro para medir a TFG e, também, com boa acurácia para mensurar a TFG⁷⁹. Apesar da discussão acerca da subestimação da depuração renal de ⁵¹Cr-EDTA em comparação com a depuração renal da inulina, ambas apresentam resultados comparáveis em paciente transplantados renais⁸⁰. Estudos mostraram elevados coeficientes de correlação entre esses dois métodos, demonstrando uma correlação de 0,9516⁸⁰, porém existem poucos estudos em adultos e crianças no pós-transplante⁸¹⁻⁸⁴.

A *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), proteína expressada nas células tubulares renais, vem ganhando atenção como marcador precoce de LRA, inclusive no pós-transplante imediato, apesar da considerável variação dos estudos publicados⁸⁵. Em 2014, Tsuchimoto *et al.*⁸⁶, em estudo japonês, sugeriram que a NGAL seria o melhor marcador urinário em comparação a outros cinco estudados (MCP-1, FABP, IL-18, osteopontina e cistatina C), e seus valores no primeiro e no sétimo dia pós-operatório podem ajudar a prever a LRA causada por FK em pacientes transplantados hepáticos. Em 2019, Lima *et al.*⁸⁷ avaliaram no Brasil o padrão de elevação da NGAL plasmática e urinária no período perioperatório em 100 pacientes submetidos à TH, mostrando que essas medidas foram capazes de prever o diagnóstico de LRA mais precocemente nesse cenário. Os níveis urinários de NGAL medidos imediatamente no pós-operatório de TH podem prever com precisão o desenvolvimento de LRA, conforme relatado por Robertson *et al.*⁸⁸, em 2019. Estudos mais recentes sugerem que a NGAL pode ser útil também no contexto de lesão renal crônica, não só prevendo a progressão da lesão, mas também sendo útil

como monitoramento da resposta ao tratamento^{68,89,90}. No entanto, mudanças nos valores de NGAL urinários não são específicas para DRC, e mais estudos são necessários para explorar seu potencial no contexto do TH⁹¹. Apesar de promissores, o papel do NGAL e de outros biomarcadores urinários e séricos (como KIM-1, L-FABP e ADMA) para a predição de LRA em pacientes submetidos à TH ainda não foi definido, pois a patogênese da LRA nesse contexto é complexa⁹². Além disso, os valores de corte ideais e a presença de fatores de confusão precisam ser considerados antes de seu uso rotineiro na prática clínica em TH^{68,85}.

O emprego de exames de imagem para a avaliação dos rins, em diferentes situações clínicas, é um método bem estabelecido. Em adultos, o achado de um córtex renal mais ecogênico que o fígado indica claramente uma doença renal⁹³⁻⁹⁵. Esse aumento da ecogenicidade cortical à ultrassonografia é um marcador muito sensível de doença do parênquima renal e se correlaciona bem com algumas lesões glomerulares e túbulo-intersticiais⁹⁵. Estudos recentes evidenciaram o papel da ressonância magnética para avaliar a hipóxia e fibrose do parênquima renal, através de duas técnicas (*diffusion-weighted* e *blood oxygen level-dependent*), que fornecem informação sobre a progressão da doença renal⁹⁶. A padronização dos protocolos de aquisição e processamento das imagens é necessária, uma vez que existem diferenças metodológicas entre os estudos, levando a dificuldades para comparar os resultados⁹⁷. Além disso, esses exames de imagem só fornecem dados em fases mais avançadas da doença, quando já há dano estrutural do parênquima.

A elastografia por *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) é uma técnica não invasiva recém-desenvolvida, barata, segura e conveniente para avaliar a elasticidade de tecido⁹⁸. É integrada a um ultrassom convencional e é capaz de quantificar a elasticidade do parênquima por medir a velocidade de onda de cisalhamento, que é avaliada em uma região de interesse (ROI)⁹⁹. Tem sido usada principalmente na avaliação da fibrose hepática e cirrose e apresenta boa correlação com o grau de fibrose¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Além do fígado, o ARFI foi usado na avaliação de outros órgãos, como mama, próstata, testículos e tireoide¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Da mesma forma que ocorre no fígado, a fibrose é o processo principal de progressão de doença também no contexto de DRC, e esse método tem sido investigado nessa condição. Apesar de não conseguir prever as alterações patológicas, a elastografia por ARFI demonstrou ter correlação significativa com a TFG e o estágio de DRC em vários estudos¹⁰⁵. Entretanto, autores sugerem que as alterações hemodinâmicas do rim podem afetar a elasticidade parenquimatosa renal durante a progressão da DRC¹⁰⁵. Teoricamente, quanto mais fibrose e inflamação presentes, maiores serão as medidas do ARFI, porém, quando as referências são as patologias renais, esses resultados são conflitantes, podendo ser explicados por outras variáveis, como idade do paciente, local de medição (córtex, medula, região subcapsular), patologia renal sob investigação e a própria perfusão sanguínea renal¹⁰⁶. Estudo-piloto de Bob *et al.*¹⁰⁷, em 2015, demonstrou que as medidas do ARFI diminuíram com a queda da TFG, sugerindo o ponto de corte de 2,26 m/s ou menos como preditor de DRC estágio 4 ou 5 (Quadro

2), com sensibilidade de 86,7%, especificidade de 48,3%, 22,1% de valor preditivo positivo e 95,6% de valor preditivo negativo, com curva ROC de 0,692 para prever TFG estimada de menos de 30 mL/min/1,73 m².

Quadro 2 - Correlação entre ARFI e TFG

Estágio da DRC	TFG estimada (mL/min/1,73 m ²)	Valor do ARFI (m/s)
I	>90	2,32 +/- 0,83
II	60-89	2,21 +/- 0,85
III	30-59	2,18 +/- 0,69
IV	15-29	1,62 +/- 0,75
V	<15	1,66 +/- 0,72

Fonte: adaptado de Bob *et al.*¹⁰⁷.

ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular.

Resultados semelhantes forem encontrados com outros métodos de elastografia¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Em transplante renal, Stock *et al.*¹¹¹ descreveram uma correlação significativa entre o valor do ARFI e a fibrose do enxerto renal, bem como sugeriram que esse exame pode ter potencial para avaliar o grau de fibrose nesse contexto. Sommerer *et al.*¹¹² e Arndt *et al.*¹¹³ demonstraram medidas de elastografia hepática transitória por FibroScan[®] proporcionalmente mais altas em pacientes com fibrose intersticial e inversamente proporcionais à TFG. Portanto, como demonstrado em recente metanálise, as técnicas de elastografia renal demonstram um bom desempenho técnico para a medida da rigidez renal. No entanto, nem todos os estudos são comparáveis por conta da ampla gama de protocolos utilizados, sendo necessário maior padronização da técnica nesse contexto¹¹⁴.

Estruturalmente, a via final da DRC no pós-transplante culmina com fibrose do parênquima renal e, com base nesse conceito, à semelhança do que ocorre em outros órgãos como o fígado, tal deposição de colágeno pode resultar em aumento da rigidez do órgão, que seria passível de mensuração através da elastografia por ARFI. Porém, o mecanismo da lesão renal envolve vasoconstricção, que parece influenciar inversamente o valor da elastografia.

1.3 Estratégias de prevenção da doença renal crônica no pós-transplante

Os pacientes que evoluem com DRC, além de terem limitações no uso das drogas imunossupressoras, apresentam aumento de hospitalização, do risco de complicações infecciosas, de disfunção do enxerto e do risco de morte duas a quatro vezes maior^{5,115}. Assim, estratégias para evitar essa evolução são fundamentais no manejo desses pacientes. O controle das comorbidades e de outros fatores gerais que levam à DRC tem que ser lembrado nesses pacientes. As orientações para pacientes com DRC podem ser extrapoladas para portadores dessa condição no contexto de TH¹¹⁶. Recomenda-se que pelo menos uma vez ao ano a TFG seja medida ou calculada através de fórmulas, além da solicitação de albuminúria ou proteinúria, para avaliação mais detalhada, com encaminhamento para nefrologista caso necessário (Quadro 3).

Quadro 3 - Indicações de encaminhamento ao nefrologista

LRA ou piora súbita e persistente da TFG
TFG < 30 mL/min/1,73 m ²
Albuminúria significativa persistente (albumina/creatinina = 300 mg/g ou excreção de albumina = 300 mg/24h, equivalente à proteína/creatinina = 500 mg/g ou excreção de proteína = 500 mg/24h)
Progressão da DRC (diminuição da TFG basal em 25% ou diminuição sustentada da TFG > 5 mL/min/1,73 m ² /ano)

Fonte: adaptado de Levitsky *et al.*⁷⁶.

DRC: doença renal crônica; LRA: lesão renal aguda; TFG: taxa de filtração glomerular.

Em relação à hipertensão arterial, o alvo pressórico deve ser menor que 140/90 mmHg na ausência de proteinúria e menor que 130/80 mmHg na presença de proteinúria^{74,76}, e esses objetivos devem ser alcançados com a combinação de modificação do estilo de vida e agentes farmacológicos. A escolha do anti-hipertensivo deve se basear na segurança e na interação medicamentosa⁷⁷. As complicações cardiovasculares são causas comuns de mortalidade não relacionadas ao enxerto, e já foi demonstrado que a média da TFG é inversamente proporcional à data do primeiro evento cardiovascular^{6,117}. Imunossupressão baseada em everolimus (EVE) com retirada ou redução do FK diminuiu o risco de eventos cardíacos maiores em comparação com a terapia-padrão¹¹⁷. O tratamento do diabetes pós-transplante deve objetivar uma hemoglobina glicada (Hb1AC) menor que 7,0%⁷⁴.

As intervenções dietéticas podem ajudar a retardar a progressão da DRC. A ingestão de sal deve ser reduzida para menos de 2 gramas de sódio por dia, para melhor controle da pressão arterial e da proteinúria^{77,118}. O ganho de peso pós-transplante também está associado ao desenvolvimento de síndrome metabólica, eventos cardiovasculares e disfunção renal^{119,120}. Esse ganho de peso deve ser evitado com medidas não farmacológicas e intervenções, inclusive na imunossupressão, como demonstrado por

Charlton *et al.*¹²¹, em 2017, com a introdução de EVE na tentativa de diminuir a dose de FK, havendo a diminuição do ganho de peso de pacientes em 1 a 2 anos após o transplante.

A nefrotoxicidade induzida por CNI contribui para a deterioração da função renal no curto e no longo prazo, e o grande desafio é a escolha de estratégia que minimize essa disfunção sem que haja prejuízo na sobrevida do enxerto. Na fase pós-operatória imediata (< 1 mês), uma abordagem para poupar a função renal tem sido administrar terapia de indução de curto prazo (anticorpos poli ou monoclonais) com retardo na introdução de CNI^{6,77}. Essa estratégia já foi demonstrada em vários ensaios clínicos em pacientes com disfunção renal pré-operatória, nos quais esse regime resulta em melhor desempenho renal, já que evita os efeitos vasoconstritores dos CNI em sinergismo com outros fatores de risco perioperatórios associados à LRA^{6,77,122}. Basiliximab e daclizumab, que têm como alvo seletivo as células T ativadas bloqueando CD25, que é o receptor de IL-2, são os mais utilizados. O uso de belatacept também foi avaliado em adição a regimes padrões de indução, porém o estudo teve que ser interrompido em razão de maior taxa de mortalidade do grupo que fez uso dele, além de maior índice de rejeição¹²³.

O uso precoce de micofenolato mofetil (MMF) também foi estudado em pacientes sem disfunção renal pré-operatória, com melhora da TFG, sem prejuízos em termos de rejeição¹²⁴. Assim, uma dose reduzida de FK em combinação com MMF foi capaz de preservar a função renal em comparação com uso do FK isoladamente¹²⁵.

O uso do inibidor de mTor (do inglês *mammalian target of rapamycin*) demonstrou ser uma estratégia protetiva em diversos estudos randomizados¹²⁶. O EVE foi capaz de promover a diminuição precoce do FK com segurança e eficácia comparáveis, e com preservação da função renal^{127,128}. Efeito sustentado foi visto no maior ensaio após 1, 2 e 3 anos pós TH¹²⁸. Nesses estudos, nos quais o EVE foi introduzido 4 semanas pós-transplante, não foram observados trombose da artéria hepática nem problemas na cicatrização de ferida operatória^{127,128}. No ensaio randomizado PROTECT, no qual se estudou a combinação entre indução com basiliximab + EVE + retirada do FK após 8-16 semanas do transplante *versus* basiliximab + FK + corticoide, demonstrou-se que a monoterapia com EVE no primeiro grupo obteve melhores resultados na TFG em 12 meses pós-transplante, com mortalidade, rejeição e falha terapêutica similares¹²⁷. Houve continuidade do benefício da preservação da TFG na extensão do estudo em 24 e 36 meses^{129,130}. Entretanto, infecções, leucopenia, dislipidemia e descontinuação do tratamento foram maiores no grupo com EVE¹²⁷.

O uso de sirolimus, outro inibidor mTor, também foi estudado como estratégia de nefroproteção, e um grande estudo randomizado prospectivo com 607 pacientes pós-TH com conversão de CNI para sirolimus demonstrou maior taxa de rejeição aguda e descontinuação da medicação no grupo sirolimus, sem benefícios na melhora da TFG¹³¹. Além disso, o uso precoce de sirolimus no TH *de novo* não demonstrou nefroproteção e esteve associado a maior índice de perda de enxerto, mortalidade, trombose de artéria hepática e veia porta e sepse em comparação com uso isolado de

CNI¹³², fazendo que a agência regulatória americana FDA adicionasse aviso em bula para seu uso em receptores de fígado⁷⁶.

Assim, as estratégias para preservação primária da disfunção renal no longo prazo são baseadas em redução de CNI no pós-operatório precoce em combinação com agentes imunossupressores não nefrotóxicos, como MMF ou EVE, e uso de terapia indutora em pacientes selecionados^{6,74,76,77}.

Apesar das evidências do uso precoce de MMF e inibidores de mTor para minimizar a disfunção renal, essa estratégia não parece ser tão efetiva quando feita após 1 ano do transplante⁷⁶. A eficácia da redução drástica da dose de CNI (> 50% da dosagem inicial) com introdução de MMF resulta em melhora da TFG sem prejuízo na sobrevida do enxerto ou aumento da incidência de efeitos colaterais, mesmo quando este é introduzido após 1 ano, porém com efeito menos pronunciado¹³³⁻¹³⁶. A retirada total de CNI aumenta o risco de rejeição e perda do enxerto, não adicionando ganho na TFG desses pacientes¹³⁶⁻¹³⁷. Infelizmente, todos esses estudos demonstraram que, uma vez que a função renal esteja significativamente prejudicada (TFG < 60 mL/min/1,73 m²), mudar para uma estratégia de preservação renal é menos eficaz para melhorar a TFG, provavelmente em razão de danos estruturais irreversíveis⁶. Um grande ensaio prospectivo randomizado avaliou a conversão tardia de CNI para sirolimus e foi observado maior taxa de rejeição no grupo sirolimus (6,4% *versus* 1,9%), além de maior interrupção do tratamento por efeitos colaterais, sem benefício no aumento da TFG¹³¹. Em relação ao EVE, os estudos demonstraram que não houve maior taxa de rejeição, porém não houve

melhora da TFG ou essa foi muito pouca (em torno de 4 mL/min)¹³⁸⁻¹⁴¹, com discontinuidade de uso acima de 10% e desenvolvimento de proteinúria¹⁴¹. Assim, existe pouca evidência de que a substituição de CNI por inibidores mTor após 1 ano tenha algum benefício na melhora da função renal⁷⁶. De fato, a conversão precoce em vez de tardia de CNI para EVE após TH mostrou-se uma estratégia segura para preservação no longo prazo da função renal, como demonstrado recentemente por Saliba *et al.*¹⁴², em 2020, no registro EVEROLIVER.

Novas medicações estão sendo estudadas na tentativa de minimizar o uso de CNI, como o CFZ533, um anticorpo IgG1 anti-CD40, que bloqueia a sinalização dessa via implicada na rejeição, porém a maioria dos estudos são em transplantados renais¹⁴³⁻¹⁴⁴. E, por fim, já foi demonstrado que os pacientes que desenvolvem estágio terminal de doença renal, com necessidade de diálise, beneficiam-se do transplante renal de doador vivo ou falecido, com redução de mortalidade de 44%-60% em relação aos que permanecem em terapia de substituição renal^{74,145,146}.

1.4 Justificativa

A DRC após TH tem forte impacto sobre o enxerto e a sobrevida dos pacientes. Por conta da natureza multifatorial da DRC nesse período, a capacidade de identificar com precisão os pacientes de risco e a implementação de estratégias preventivas permanece como questões de grande relevância. Em nosso meio, os estudos sobre prevalência e fator de risco de DRC são escassos, o que faz com que essa importante causa de morbimortalidade no pós-TH muitas vezes seja negligenciada.

Entretanto, os métodos comumente utilizados na prática clínica para avaliação da TFG não apresentam acurácia satisfatória, quando comparados ao exame de depuração da inulina plasmática. Da mesma forma, a comparação da TFG pela depuração renal de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ com a medida da creatinina plasmática e fórmulas como Cockcroft-Gault e MDRD podem trazer informações importantes no seguimento desses pacientes.

Sendo assim, este estudo foi desenhado para analisar em nosso meio a prevalência da DRC após o transplante e seus fatores de risco, além de avaliar a eficácia de diferentes métodos de estimativa da função renal (creatinina plasmática, fórmula de Cockcroft-Gault, MRDR e CDK-EPI) em comparação com a depuração renal de $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Além disso, objetiva-se analisar o grau de rigidez renal através da elastografia por ARFI e sua correlação com a TFG, na tentativa de obter um método não invasivo que possa detectar precocemente a lesão renal nesse contexto.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a prevalência da DRC após transplante hepático através de diferentes fórmulas de cálculo de taxa de filtração glomerular (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI) e fatores associados.

2.2 Específicos

a) Avaliar a concordância entre as principais fórmulas de cálculo de TFG (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI).

b) Comparar os resultados de TFG obtidos através da fórmula MDRD-4 e da depuração renal de $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

c) Avaliar o grau de rigidez renal através da elastografia por ARFI e sua correlação com a TFG avaliada pela fórmula MDRD-4.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo transversal em pacientes submetidos a TH no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de setembro de 1994 a fevereiro de 2020, que fazem acompanhamento nos ambulatórios de hepatologia A2MG 0413 e A2MG 0414 da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Os dados das características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais foram obtidos dos prontuários, segundo protocolo previamente definido (Anexo A). Essas informações foram armazenadas na ferramenta de captura eletrônica REDCap do HCFMUSP e, posteriormente, exportadas para planilha de Excel para análise estatística. Foram garantidos sigilo, confidencialidade e privacidade dos participantes e dos dados relacionados ao acompanhamento ambulatorial através da utilização de planilhas codificadas, às quais apenas os pesquisadores tiveram acesso.

3.2 Seleção de pacientes

3.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes submetidos a transplante hepático no HCFMUSP há pelo menos 1 ano, em uso de CNI, em seguimento ambulatorial.
- b) Idade acima de 18 anos.
- c) Pacientes que leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com doença renal crônica dialítica documentada previamente ao transplante hepático.
- b) Pacientes submetidos a transplante duplo fígado-rim.
- c) Pacientes com dados incompletos referentes ao transplante, comorbidades ou perda de seguimento.

O fato de a maioria apresentar queda da TFG nos primeiros meses após o transplante, principalmente por fatores intra e pós-operatórios imediatos, com relativa estabilização após¹⁰, vindo novamente a declinar após 6 a 12 meses, levou-nos a excluir do estudo a avaliação mais precoce de função renal e a dar ênfase na avaliação após 1 ano.

Após essa análise inicial de todos os prontuários, os pacientes que vinham em consulta médica habitual foram selecionados, por conveniência, de acordo com a ordem de chegada ao ambulatório e a quantidade de vagas disponibilizadas para realização do exame de imagem para serem

submetidos à avaliação de função renal mais detalhada, conforme apresentado mais adiante.

3.3 Variáveis e definições utilizadas no estudo

3.3.1 Características demográficas

- Idade no dia da inclusão no estudo.
- Sexo
- Raça autodeclarada.
- Índice de massa corpórea (IMC), calculado pela relação entre peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros, avaliado no dia na inclusão no estudo.

3.3.2 Comorbidades e hábitos de vida

- Diabetes mellitus (DM) definida pelo dado descrito em prontuário ou uso de antidiabéticos orais e/ou insulina no dia da inclusão no estudo.
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) definida pelo dado descrito em prontuário ou uso de anti-hipertensivo no dia da inclusão no estudo.
- Dislipidemia, definida pelo dado descrito em prontuário ou uso de estatina ou fibrato no dia da inclusão no estudo.
- Hipotireoidismo, definido pelo dado descrito em prontuário ou uso de hormônio tireoidiano no dia da inclusão no estudo.
- Insuficiência coronariana, definida pelo dado descrito em prontuário no dia da inclusão no estudo.

- Tabagismo, definido pelo dado descrito em prontuário no dia da inclusão no estudo.

3.3.3 Dados do Transplante

- Etiologia da doença hepática de base de acordo com registro de prontuário: hepatite autoimune, álcool, EHNA, hepatite C, hepatite B, síndrome de Budd Chiari, doença de Wilson, deficiência de alfa-1 antitripsina, atresia de vias biliares, colangite biliar primária, colangite biliar secundária, polineuropatia amiloidótica familiar, hepatite fulminante, PIFC (do inglês *Progressive Intrahepatic Familiar Colestasis*), doença hepática policística, hemocromatose, colangite esclerosante primária, medicamentosas e criptogênica.
- Motivo do TH descrito em prontuário, conforme indicações padronizadas pela Portaria Nacional¹⁴⁷: MELD, situações especiais (carcinoma hepatocelular, ascite refratária, encefalopatia hepática de repetição, colangites de repetição, etc.).
- Classificação de Child-Pugh¹⁴⁸ imediatamente antes do TH, conforme descrito em prontuário.
- Escore de MELD¹⁴⁹ imediatamente antes do TH, conforme descrito em prontuário, definido pela fórmula $3,78 \times \log \text{bilirrubina sérica total (mg/dL)} + 11,2 \times \log \text{INR} + 9,57 \times \log \text{creatinina sérica (mg/dL)} + 6,42$.
- Necessidade de diálise no pós-TH, conforme descrito em prontuário.

- Imunossupressão utilizada no dia da inclusão no estudo, conforme descrito em prontuário: tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, prednisona e EVE.

3.3.4 Variáveis laboratoriais

Foram avaliados os seguintes exames bioquímicos séricos, coletados no dia anterior ou no dia da consulta do paciente (data da inclusão do estudo):

- Hemograma completo, que inclui a dosagem de hemoglobina em g/dL e plaquetas em mm³.
- Transaminases: no laboratório do HCFMUSP, os valores de referência tanto para alanina aminotransferase (ALT) quanto para aspartato aminotransferase (AST) eram de até 31 U/L para o gênero feminino. Para os homens, esses valores tinham como limite superior 37 U/L para AST e 41 U/L para ALT.
- Fosfatase alcalina (FA) em U/L.
- Gamaglutamil transferase (GGT) em U/L.
- Albumina sérica em g/dL.
- Bilirrubina total em mg/dL.
- Creatinina sérica em mg/dL: a medida da creatinina sérica foi determinada pelo método de Jaffé modificado, que consiste na reação, em solução alcalina, da creatinina com o ácido pícrico, formando um complexo amarelo avermelhado. A leitura espectrofotométrica é medida em comprimento de onda de 512 nm e a intensidade da cor é diretamente proporcional à creatinina sérica.

- Nível de Tacrolimus (FK) em ng/mL: coletada a amostra até uma hora antes da hora habitual de tomada a medicação (dosagem no vale).

3.3.5 Medida estimada da TFG através de fórmulas

Foram utilizadas equações baseadas na medida sérica da creatinina (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI), exame que já é rotineiramente solicitado para a avaliação de todos os pacientes transplantados (Quadro 4). Após o cálculo estimado da TGF utilizando calculadora disponível no *site* da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹⁵⁰, os pacientes foram classificados de acordo com o grau de disfunção renal pelos critérios demonstrados no Quadro 5.

Quadro 4 - Principais fórmulas utilizadas para cálculo da TFG

Cockcroft-Gault	$[140 - \text{idade}] \times \text{peso} / (72 \times \text{creat}) \times (0,85 \text{ se mulher})$
MDRD-4	$175 \times (\text{creat})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,212 \text{ se negro})$
CKD-EPI	$141 \times \min(\text{creat}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creat}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (1,018 \text{ se mulher}) \times (1,159 \text{ se negro})$

Idade em anos; Peso em kg; creat: creatinina sérica em mg/dL; $\kappa = 0,7$ para mulher e $0,9$ para homem; $\alpha = -0,329$ para mulher e $-0,411$ para homem; min: indica a menor valor de creat/ κ or 1, max: indica o valor máximo de creat/ κ or 1. TFG: taxa de filtração glomerular.

Quadro 5 - Estágios de disfunção renal conforme a TFG

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Rim normal	>90
2	Declínio leve da TFG	60-89
3	Declínio moderado da TFG	30-59
4	Declínio grave da TFG	15-29
5	Falência renal	< 15 (ou diálise)

Fonte: adaptado de Bahirwani *et al.*⁷.

TFG: taxa de filtração glomerular.

Foram considerados pacientes com DRC (caracterizada por disfunção renal avançada) aqueles nos estágios III, IV e V, ou seja, com depuração renal de creatinina menor que 60 mL/min/1,73m² por mais de 3 meses, e DRC grave aqueles nos estágios 4 e 5.

3.3.6 Estudo da TGF através do ⁵¹Cr-EDTA

Os pacientes foram submetidos ao exame com ⁵¹Cr-EDTA no Centro de Medicina Nuclear do HCFMUSP, no intervalo máximo de 3 meses após a data de inclusão no estudo. O radiofármaco foi administrado em dose única de 1 mL, em *bolus*, em veia periférica. Após 4 e 6 horas da injeção, foram colhidas amostras de sangue para a análise da depuração. As amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 10 minutos e encaminhadas para análise. O desconforto e os riscos são mínimos e incluem pequenos hematomas, equimoses e ardências locais associados à punção da veia periférica. O exame envolve uma pequena quantidade de radiação, menor que 1% da dose de uma radiografia de tórax, não sendo indicado para gestantes.

Essa estratégia abreviada, com amostras de sangue coletadas em pontos temporais mais tardios (4 e 6 horas), já foi validada em nossa Instituição, fornecendo uma forma precisa e convenientemente estratégica para medir TFG para todas as fases da disfunção renal em pacientes transplantados renais⁸⁰. Uma solução-padrão foi obtida previamente para estabelecer a relação entre a atividade/mL da solução-padrão e a atividade administrada ao paciente.

A taxa ou constante de clareamento (k) multiplicada pelo volume de distribuição (v) do radiofármaco fornece a depuração plasmática em mL/min. O Quadro 6 apresenta as variáveis utilizadas para o cálculo da depuração.

Quadro 6 - Critérios utilizados para cálculo de depuração de ^{51}Cr -EDTA

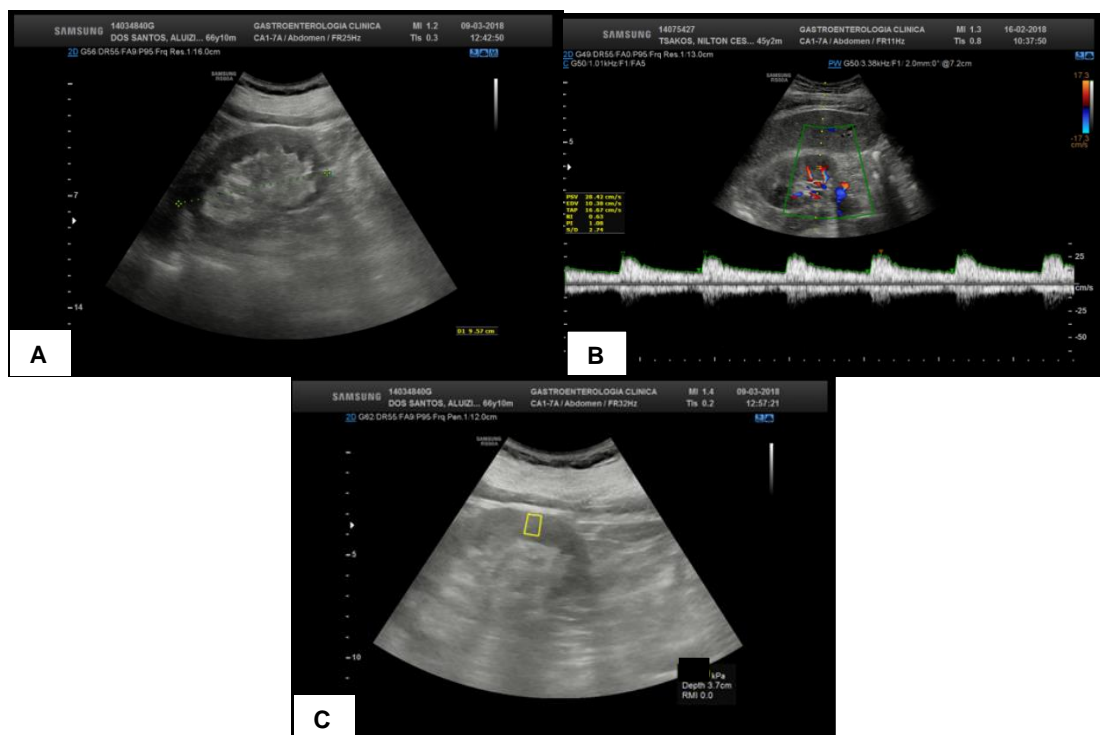
Depuração Plasmática (mL/min) = k.V
V = volume de distribuição
k = Constante de clareamento, obtida pela inclinação da curva, representa a taxa de clareamento do EDTA por unidade de tempo
tVolume de distribuição = Atividade administrada/concentração plasmática no tempo zero
Atividade administrada = (atividade/mL do padrão) x (volume de diluição do padrão) x (relação entre as atividades do paciente e do padrão)
Concentração plasmática no tempo zero = o intecepto da curva plasmática (obtido por extrapolação da curva até o ponto zero). Representa a concentração inicial de EDTA no plasma, assumindo-se que haja uma perfeita homogeneização no compartimento único extracelular antes de se iniciar sua eliminação renal.

Adaptado de Medeiros *et al.*⁸⁰.

3.3.7 Avaliação através da elastografia renal por ARFI

Todos os exames foram realizados no equipamento já existente no Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP (Siemens Acuson S200, *Siemens Medical Solution*, Alemanha), por um médico experiente (D.C.P.V.) em elastografia e ultrassonografia (US) abdominal. Todos os casos foram submetidos ao ARFI no mesmo dia da inclusão no estudo, em decúbito ventral, com jejum de 4 horas. Antes do ARFI, todos os pacientes eram submetidos ao US convencional para melhor posicionamento do *probe*, a fim de evitar interferências por nefrolitíase, cistos ou massas renais. Dados de tamanho e espessura cortical do rim direito foram obtidos, além da realização do Doppler para avaliar o índice de resistência (IR) dos ramos intramedulares da artéria renal. Após isso, o transdutor era colocado com

compressão mínima possível sobre a região, e o cursor (ROI) com tamanho predefinido (5 mm x 10 mm) foi posicionado em plano longitudinal no terço médio do parênquima renal à direita, contendo córtex e medula (Figura 3). Durante a medição, os pacientes eram orientados a prender a respiração para minimizar a movimentação abdominal juntamente com o movimento respiratório, e o valor médio de 10 aquisições válidas foi considerado para a análise. Se alguma medição fosse considerada inválida, nova aferição era realizada, de modo que todos os pacientes tivessem 10 aquisições válidas. Os resultados de rigidez são expressos em m/s.



Em **A**: medida da espessura da cortical de rim direito; em **B**: doppler renal; em **C**: posicionamento do ROI para realização de elastografia renal por ARFI. ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*.

Figura 3 - Ultrassonografia e elastografia renal por ARFI

3.4 Análise estatística

Para analisar as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram obtidas frequências (absolutas e percentuais) das variáveis categóricas e medidas descritivas (média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas. O teste de McNemar, que avalia medidas repetidas e dicotômicas, associou as comorbidades antes e após o TH. Os testes Exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson associaram as comorbidades de DM e HAS antes e após TH com os estágios de DRC (MDRD, Cockcroft e CKD-EPI) e a estratificação dos estágios por sexo e raça . A regressão linear simples foi utilizada para avaliar a relação entre os desfechos de creatinina e de tempo de TH com os estágios de DRC maiores ou iguais a 3 calculados pelas fórmulas (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI), além de avaliar a relação entre a presença de DRC MDRD-4 com seus preditores.

A concordância entre as três fórmulas (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI) foi avaliada pela estatística Kappa de Fleiss (KF), que é uma medida de concordância intraobservador ou entreobservador para mais de dois juízes. Os parâmetros de Landis e Koch¹⁵¹ foram os utilizados para avaliação do grau dessa medida em que valores abaixo de 0,39 são considerados como ruim; 0,40 a 0,59 concordância moderada; 0,60 a 0,79 concordância substancial; e acima de 0,79 quase perfeitamente concordantes. O teste de Kolmogorov & Smirnov¹⁵² com correção de Lilliefors foi realizado para verificar se essa distribuição de probabilidade é normal. A correlação de Spearman associou as três fórmulas entre si e os estágios de DRC pelo ⁵¹Cr-EDTA com os estágios pela fórmula MDRD-4. O

teste de Kruskal & Wallis comparou as medianas do tempo de TH entre os estágios de DRC MDRD-4. Os testes de Mann-Whitney, teste *t* de 'Student' e ANOVA para amostras independentes compararam a presença ou não de DRC MDRD-4 entre as variáveis contínuas e a regressão logística simples e múltipla com o método de seleção de variáveis *forward* associaram os desfechos com seus preditores.

Na verificação se o contingente de pacientes selecionados para a avaliação detalhada da função renal consegue representar o total de estudados, foi feito o cálculo amostral pelo programa G*Power versão 3.1.9.2., com análise do poder estatístico pelo coeficiente de Cohen.

Para avaliar o desempenho do ARFI renal na detecção de DRC por MDRD-4, foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPP) e área sobre a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Valor de $p < 0,05$ bicaudal foi considerado significativo nas análises estatísticas. A análise foi feita por um bioestatístico e o programa utilizado para as análises foi o IBM SPSS Statistics versão 24 (IBM Corporation, Estados Unidos).

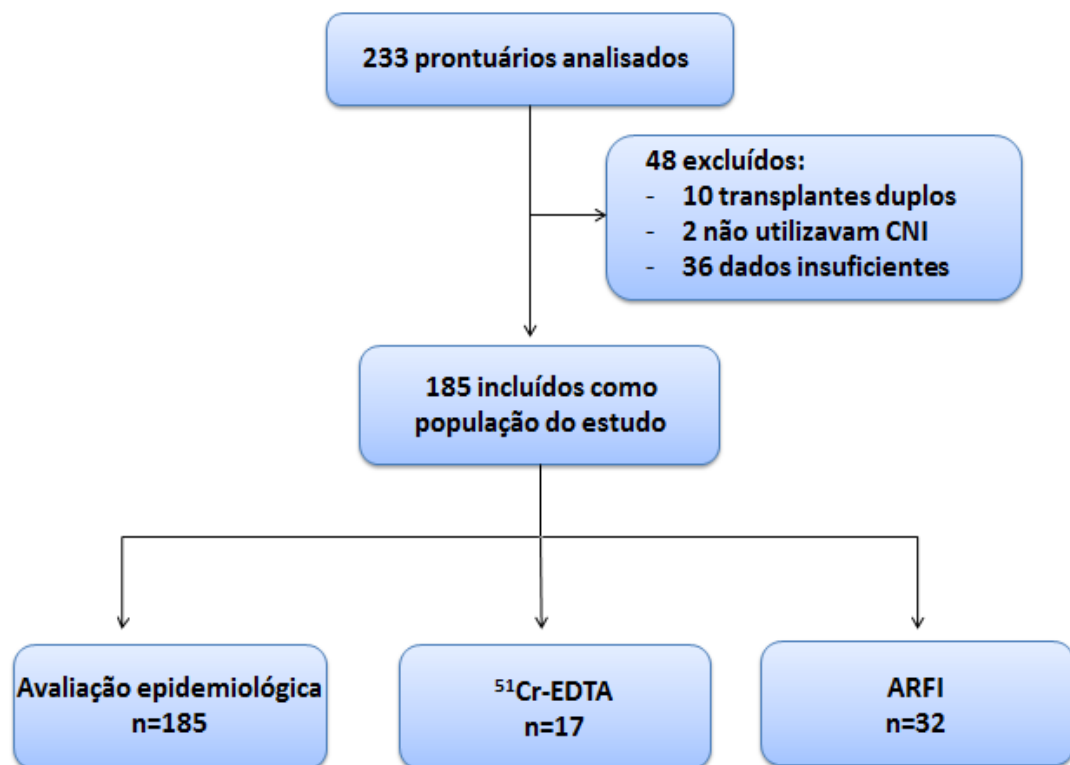
3.5 Aspectos éticos

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (CAE:49558415.7.0000.0068, Anexo C). O TCLE foi fornecido aos pacientes, com leitura, compreensão e assinatura do documento previamente à participação no estudo.

4 RESULTADOS

4.1 Dados epidemiológicos

Um total de 233 pacientes em seguimento no período do estudo foram avaliados, com inclusão de 185 pacientes na análise epidemiológica (Figura 4).



ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; CNI: inibidores de calcineurina; EDTA: etileno diamino tetra acetato.

Figura 4 - Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo

Dos 185 pacientes, 68,09% eram do sexo masculino, com média de idade 55,6 anos (19-84 anos) e 84,04% se declaravam brancos. A etiologia da doença hepática mais frequente foi hepatite C crônica (27,66%), seguida da alcoólica (23,94%), e o motivo mais frequente de indicação de TH foi pela gravidade da doença hepática expressa pela pontuação do MELD (59,5%), seguido pela priorização por carcinoma hepatocelular (33,51%). O MELD médio foi de 25,9 ± 6,2 (10-55). Os principais dados epidemiológicos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Características epidemiológicas pré-transplante

Características	Total (n=185)
Idade, anos (média ± DP)	55,6 (± 14,9)
Sexo (n, %)	
Masculino	128 (68,09%)
Feminino	60 (31,91%)
Raça (n, %)	
Branca	158 (84,04%)
Mulata	14 (7,45%)
Negra	10 (5,32%)
IMC, kg/m ² (média ± DP)	26,4 (± 5,6)
Comorbidades pré-transplante (n, %)	
Hipertensão arterial sistêmica	66 (35,11%)
Diabetes mellitus	37 (19,68%)
Dislipidemia	12 (6,38%)
Hipotireoidismo	7 (3,72%)
Tabagismo (n, %)	32 (17,02%)
Etiologia da doença hepática (n, %)*	
Hepatite C	52 (27,66%)
Álcool	45 (23,94%)
Esteato-hepatite não alcoólica	21 (11,17%)
Hepatite fulminante	11 (5,85%)
Atresia de vias biliares	11 (5,85%)
Polineuropatia amiloidótica familiar	10 (5,32%)
Hepatite B	8 (4,26%)
Colangite biliar secundária	7 (3,72%)
Outros	21 (11,35%)
Carcinoma hepatocelular (n, %)	63 (33,51%)
Escore Child-Pugh (n, %)	
A	75 (39,89%)
B	51 (27,13%)
C	62 (32,98%)
MELD (média ± DP)	25,9 (± 6,2)

*Mais de uma opção.

IMC: índice de massa corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; DP: desvio-padrão.

O tempo médio pós-transplante foi de 9,1 anos, com mediana de 9 anos, tempo mínimo de 1 e máximo de 26 anos. 52,66% dos pacientes possuíam HAS e 40,96% DM nesse momento de avaliação. No pós-TH, 12,77% necessitaram de HD e 94,15% usavam FK como imunossupressor, com nível médio de 6,0 ng/mL e mediana de 5,7 ng/mL. Os principais achados epidemiológicos relacionados ao pós-transplante estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características epidemiológicas pós-transplante

Características	Total (n=185)
Tempo pós-transplante, anos (média, ± DP)	9,1(± 6,0)
IMC, kg/m ² (média ± DP)	27,0 (± 4,7)
Imunossupressão utilizada (n, %)*	
Tacrolimus	177(94,15%)
Ciclosporina	11(5,85%)
Micofenolato mofetil	60(31,91%)
Everolimus	18(9,57%)
Prednisona	14(7,45%)
Combinação	71(38,37%)
Nível de FK, ng/mL (média, ± DP)	6,0(± 2,5)
Comorbidades atuais (n, %)*	
Hipertensão arterial sistêmica	99 (52,66%)
Diabetes mellitus	77 (40,96%)
Dislipidemia	21 (11,17%)
Insuficiência coronariana	5 (2,66%)
Necessidade de diálise no pós-TH imediato (n, %)	24 (12,77%)
Exames laboratoriais (média ± DP)	
ALT, U/L	45,1 ± 26,1
AST, U/L	31,3 ± 18,7
FA, U/L	105,1 ± 29
GGT, U/L	98,3 ± 42,9
Albumina, g/dL	3,23 ± 1,26
Plaquetas, mm ³	167 ± 63
Hemoglobina, g/dL	12,8 ± 1,46

*Mais de uma opção.

IMC: índice de massa corpórea; FK: tacrolimus; DP: desvio-padrão; TH: transplante hepático. ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamil transferase.

Quando se avalia a frequência de HAS e DM antes e após TH, observa-se aumento significativo em suas porcentagens no período pós-transplante, conforme demonstrado na Tabela 3. O mesmo não aconteceu para dislipidemia (DLP) e hipotireoidismo. A mediana do IMC pré-TH foi de 26,4 kg/m² e no pós-TH foi de 27,0 kg/m².

Tabela 3 - Comparação entre comorbidades antes e após TH

Comorbidades		N	%	n	%	Valor p	
DM atual							
Não							
DM antes	Não	151	80,32	111	59,04	< 0,001*	
	Sim	37	19,68	77	40,96		
Sim							
HAS atual							
Não							
HAS antes	Não	122	64,89	89	47,34	< 0,001*	
	Sim	66	35,11	99	52,66		
Sim							
DLP atual							
Não							
DLP antes	Não	176	93,62	167	88,83	0,078	
	Sim	12	6,38	21	11,17		
Sim							
Hipotireoidismo atual							
Não							
Hipotireoidismo antes	Não	181	96,28	183	97,34	0,620	
	Sim	7	3,72	5	2,66		
Sim							

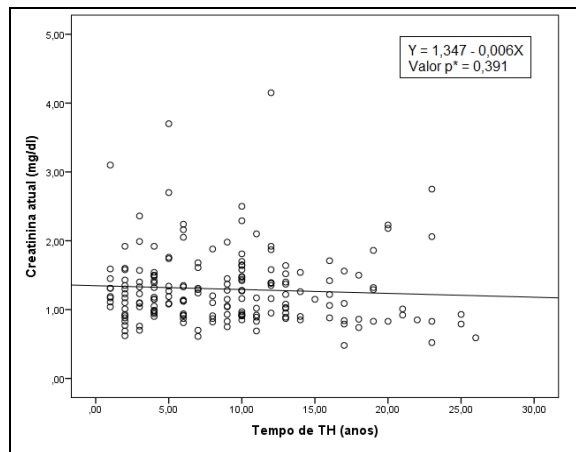
Teste de McNemar. ***p <0,05**.

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; TH: transplante hepático.

4.2 Avaliação de função renal através da creatinina e fórmulas de TFG

A creatinina sérica atual média foi de 1,29 mg/dL, com DP de 0,52, sendo valor mínimo de 0,48 mg/dL e máximo de 4,15 mg/dL. O gráfico de dispersão entre a creatinina e o tempo de TH (Gráfico 1) demonstra que nessa amostra não houve associação significativa entre as duas variáveis ($p=0,391$).

Gráfico 1 - Gráfico de dispersão entre a creatinina atual e o tempo de transplante



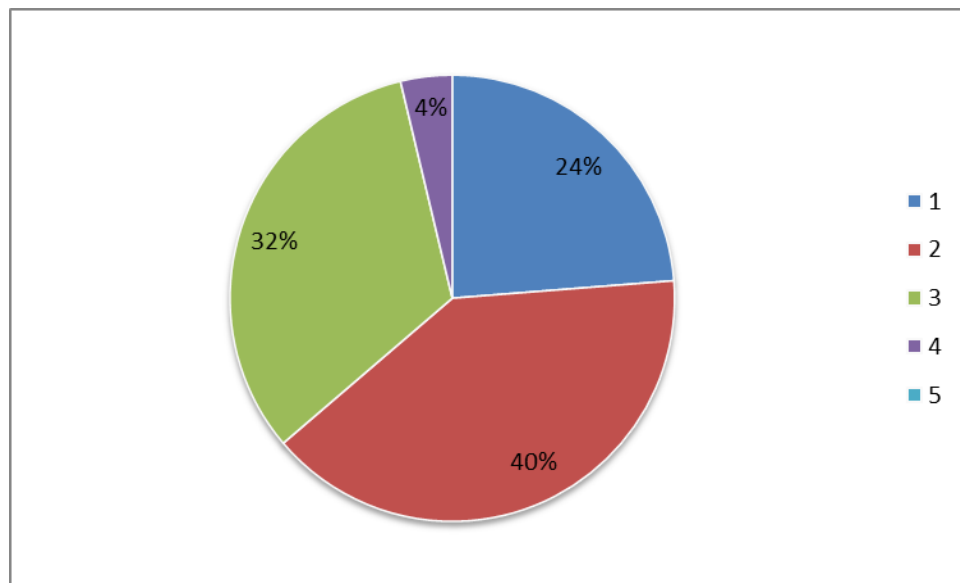
A TFG calculada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI está apresentada na Tabela 4. A distribuição dos pacientes entre os diferentes estágios de DRC calculados pelas fórmulas utilizadas estão representadas nos Gráficos 2 a 4.

Tabela 4 - Valores de TFG nas diferentes fórmulas utilizadas

Fórmulas	Valor mínimo (mL/min/1,73 m ²)	Valor máximo (mL/min/1,73 m ²)	Média (mL/min/1,73 m ²)	DP
Cockcroft-Gault	16,1	195,30	73,11	33,02
MDRD-4	12,7	209	65,55	29,13
CKD-EPI	12,8	162,2	67,52	28,01

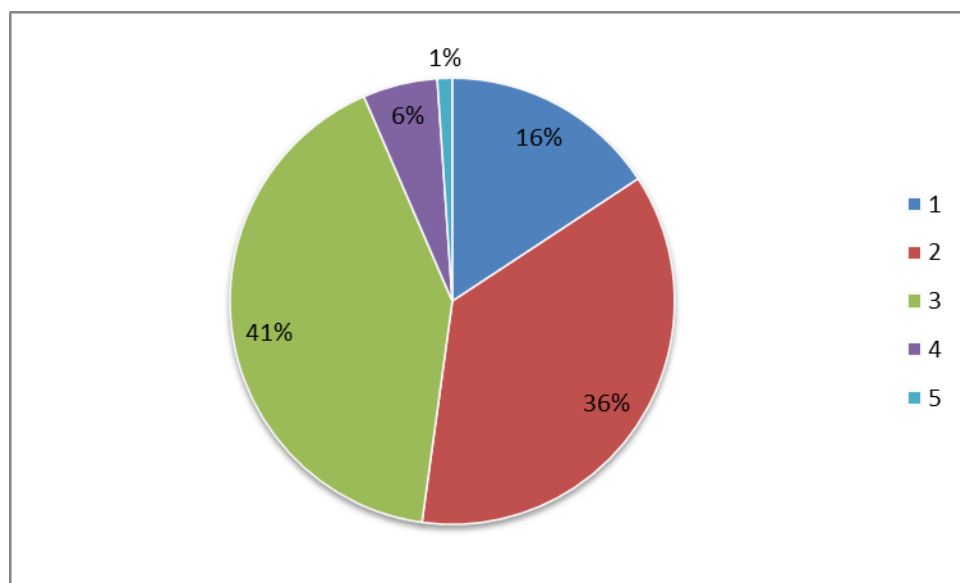
TFG: taxa de filtração glomerular; DP: desvio-padrão.

Gráfico 2 - Estágios de TFG pela fórmula de Cockcroft-Gault



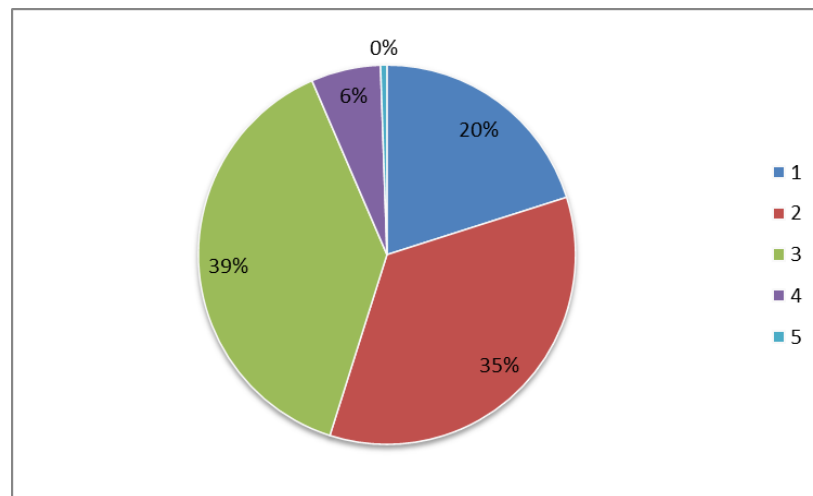
TFG: taxa de filtração glomerular.

Gráfico 3 - Estágios de TFG pela fórmula MDRD-4



TFG: taxa de filtração glomerular.

Gráfico 4 - Estágios de TFG pela fórmula CKD-EPI

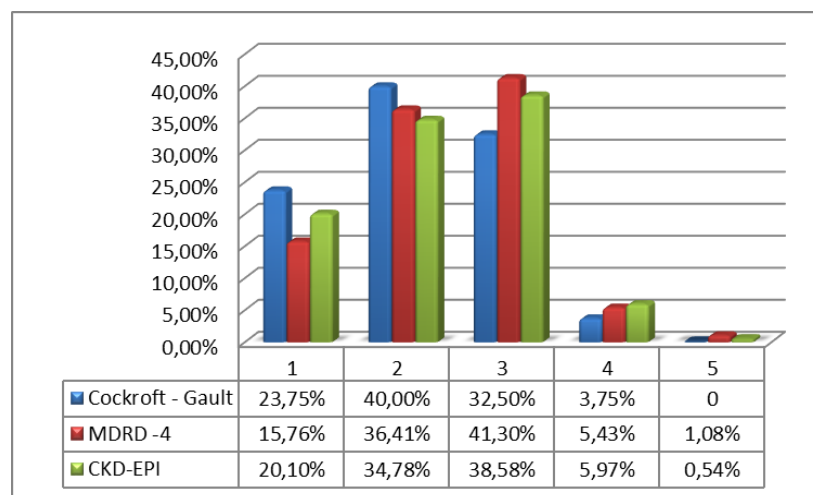


TFG: taxa de filtração glomerular.

É possível observar que, considerando DRC os estágios 3, 4 e 5 tem-se 36,25% pela fórmula de Cockroft Gault (n=58), 47,81% pela MDRD-4 (n=88) e 45,09% pela CKD-EPI (n=83).

O Gráfico 5 apresenta a distribuição dos estágios de TFG nas diferentes fórmulas avaliadas. Dois pacientes da amostra (1,06%) necessitaram de transplante renal após TH.

Gráfico 5 - Distribuição dos estágios de taxa de filtração glomerular



Quando se estratifica a presença de DRC (estágios 3, 4 e 5) entre os sexos, observa-se que o sexo feminino representa 37,25%, 49,14% e 45,76% da amostra pelas fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI respectivamente. Já na estratificação pelo sexo, a raça branca representa 37,03%, 52,87% e 49,04% dos pacientes com DRC pelas fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI respectivamente, conforme apresentado na Tabela 5. Observa-se também que o sexo feminino possui maior prevalência no estágio 2 pelas fórmulas de Cockcroft Gault (43,14%) e MDRD-4 (40,68%) e no estágio 3 pela CKD-EPI (37,29%). Já a raça branca possui maior prevalência no estágio 2 de Cockcroft Gault (40%) e no estágio 3 pelas fórmulas MDRD-4 (44,59%) e CKD-EPI (40,76%).

Tabela 5 - Estratificação dos estágios de DRC por sexo e raça

Fórmulas	Sexo				Valor p*	Raça branca				Valor p*
	Feminino		Masculino			Não		Sim		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
MDRD – 4	1	6	10,17	23	17,97	8	26,67	21	13,38	0,390
	2	24	40,68	43	33,59	14	46,67	53	33,76	
	3	23	38,98	55	42,97	8	26,67	70	44,59	
	4	5	8,47	6	4,69	0	0,00	11	7,01	
	5	1	1,69	1	0,78	0	0,00	2	1,27	
Cockcroft-Gault	1	10	19,61	29	25,89	8	28,57	31	22,96	0,608
	2	22	43,14	44	39,29	12	42,86	54	40,00	
	3	16	31,37	36	32,14	8	28,57	44	32,59	
	4	3	5,88	3	2,68	0	0,00	6	4,44	
CKD-EPI	1	11	18,64	26	20,31	10	33,33	27	17,20	0,908
	2	21	35,59	44	34,38	12	40,00	53	33,76	
	3	22	37,29	50	39,06	8	26,67	64	40,76	
	4	5	8,47	7	5,47	0	0,00	12	7,64	
	5	0	0,00	1	0,78	0	0,00	1	0,64	

Teste Exato de Fisher; significante se $p \leq 0,05$.

Na análise do grau de concordância entre os estágios de DRC pelas diferentes fórmulas de TFG utilizadas (Tabela 6), observa-se que todos os coeficientes foram significativos, ou seja: são diferentes de zero. A maior concordância foi observada para o estágio 1 (KF=0,647) e a menor para o estágio 2 (KF=0,481); na média, o KF indicou haver uma concordância moderada (KF=0,556).

Tabela 6 - Concordância entre os estágios de TFG pelas fórmulas

Estágio de TFG	Kappa Fleiss*	Erro-padrão assintótico	Z	Valor p	IC95%
1	0,647	0,045	14,313	< 0,001	0,559-0,736
2	0,481	0,045	10,643	< 0,001	0,393-0,570
3	0,573	0,045	12,672	< 0,001	0,484-0,662
4	0,545	0,045	12,061	< 0,001	0,457-0,634
5	0,498	0,045	11,011	< 0,001	0,409-0,587
Média	0,556	0,030	18,847	<0,001	0,498-0,614

* Coeficiente; Z: estatística do teste; significante se $p \leq 0,05$.

TFG: taxa de filtração glomerular; IC: intervalo de confiança.

Ao analisar o grau de concordância das diferentes fórmulas, sem discriminação por estágio de TFG, é possível observar que o percentual de concordância mais elevado foi para o par MDRD-4 x CKD-EPI (98,16%) e o menor entre MDRD-4 x Cockcroft-Gault (52,41%), com média de concordância de 67,23% entre as fórmulas (Tabela 7).

Tabela 7 - Concordância entre as fórmulas avaliadas

Fórmulas de TFG	n1/n2 (%)*
MDRD-4 x Cockcroft-Gault	98/187 (52,41%)
MDRD-4 x CKD-EPI	160/163 (98,16%)
Cockcroft-Gault x CKD-EPI	103/187 (55,08%)
Média	361/537 (67,23%)

* Total de concordância pelo total de respostas.

Abreviatura: TFG: taxa de filtração glomerular.

Para escolha do método estatístico de análise de correlação entre as diferentes fórmulas de TFG, realizou-se o teste de distribuição normal, que foi rejeitado nas três fórmulas, portanto, a técnica não paramétrica foi a mais adequada para ser utilizada nesta análise (Spearman). Esse teste demonstrou haver correlação entre todas as fórmulas, portanto, há correlação forte e positiva para os pares de fórmulas MDRD-4 x Cockcroft-Gault ($\rho=0,812$) e entre Cockcroft-Gault x CKD-EPI ($\rho=0,850$), e correlação muito forte e positiva para o par MDRD-4 x CKD-EPI ($\rho=0,983$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação entre as fórmulas de TFG utilizadas

Fórmula de TFG	Rhô	Valor p*
MDRD-4 x Cockcroft-Gault	0,812	< 0,001
MDRD-4 x CKD-EPI	0,983	< 0,001
Cockcroft-Gault x CKD-EPI	0,850	< 0,001

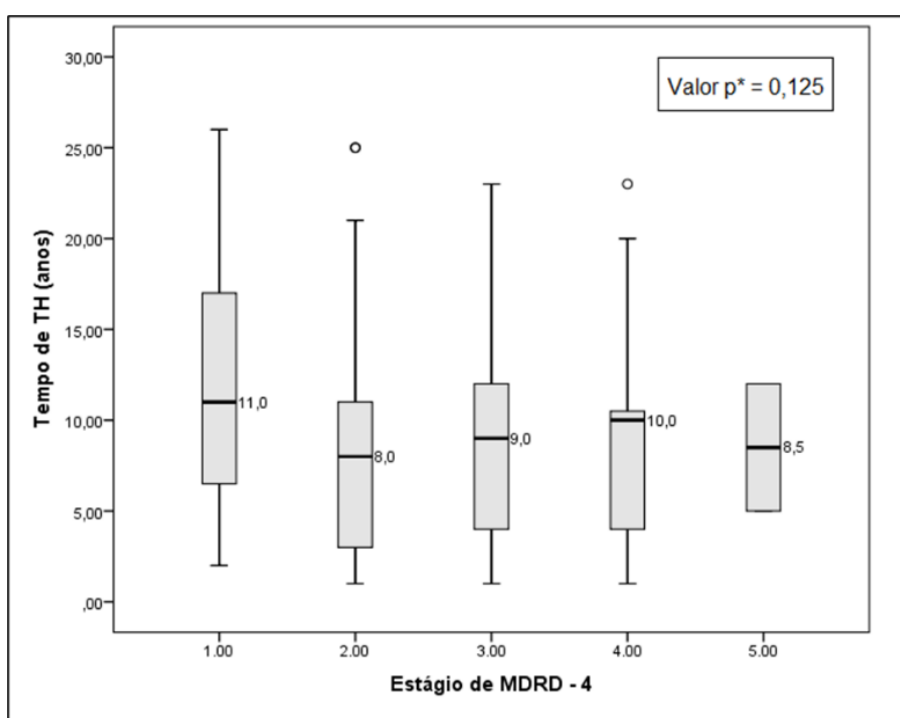
* Correlação de Spearman; significativa se $p \leq 0,05$.
TFG: taxa de filtração glomerular.

4.3 Fatores associados à doença renal crônica em transplantados na fase adulta

Nas análises subsequentes, para avaliar os fatores associados à ocorrência de DRC em pacientes submetidos a transplante na fase adulta, foram excluídos os 11 pacientes transplantados na faixa pediátrica (atresia de vias biliares), que frequentemente apresentam função renal normal por longos períodos e menor prevalência de fatores metabólicos relevantes pós-TH, como DM. Da mesma forma, variáveis que refletem estratégias implementadas devido a ocorrência de disfunção renal pós TH, como nível de FK (com redução) e uso de everolimus, foram excluídas das análises.

Quando o tempo de TH é avaliado em relação aos estágios de DRC pela fórmula MDRD-4, apesar de esse tempo ser maior no estágio 1 (11 anos), o teste não mostrou diferenças entre esses estágios ($p=0,125$, Gráfico 6).

Gráfico 6 - Correlação entre os estágios de DRC MDRD-4 e o tempo de TH



Teste de Kruskal-Wallis. *significante se $p < 0,05$.

DRC MDRD-4: estágio de doença renal crônica pela fórmula de MDRD-4; TH: transplante hepático.

As variáveis associadas à presença de DRC calculada pela fórmula MDRD-4 foram: raça branca, idade, hipertensão pré e pós TH e uso atual de prednisona (Tabela 9).

Tabela 9 - Fatores associados à DRC de acordo com MDRD-4 (n=174)

Variáveis	Presença de DRC		Valor p
	Não (n=100) n (%) ou média ± DP	Sim (n=87) n (%) ou média ± DP	
Idade (anos)	54 ± 14,5	60,5 ± 11,3	0,003*
Feminino / masculino	22 (29,07%)/61 (70,93%)	29 (31,87%)/62(68,13%)	0,745
Raça Branca	65 (75,58%)	83 (91,21%)	0,041*
Negra	7 (8,14%)	3 (3,30%)	
Mulata	10 (11,63%)	3 (3,30%)	
Amarela	4 (4,65%)	2 (2,20%)	
IMC pré-TH (kg/m ²)	26,4 ± 5,8	26,4 ± 5,5	0,982
Hipertensão arterial pré-TH	25 (29,07%)	40 (43,96%)	0,044*
Diabetes pré-TH	15 (17,44%)	22 (24,18%)	0,355
Dislipidemia pré-TH	3 (3,49%)	9 (9,89%)	0,134
Hipotireoidismo pré-TH	3 (3,49%)	4 (4,4%)	0,999
Tabagismo	13 (15,12%)	19 (20,88%)	0,336
Etiologia hepatite C	23 (26,74%)	29 (31,87%)	0,511
Álcool	21 (24,42%)	24 (26,37%)	0,863
EHNA	11 (12,79%)	9 (9,89%)	0,637
Hepatite fulminante	7 (8,14%)	4 (4,4%)	0,361
PAAF	5 (5,81%)	5 (5,49%)	0,999
CBS	3 (3,49%)	3 (3,3%)	0,999
Hepatite B	3 (3,49%)	5 (5,49%)	0,721
CHC	29 (33,72%)	28 (37,36%)	0,640
Child Pugh A	35 (40,7%)	40 (43,96%)	0,486
B	21 (24,42%)	26 (28,57%)	
C	30 (34,88%)	25 (27,47%)	
Indicação por escore MELD	52 (60,47%)	49 (53,85%)	0,448
Tempo de TH (anos)	8,6 ± 5,7	8,7 ± 5,6	0,781
IMC pós-TH (kg/m ²)	26,8 ± 4,7	27,3 ± 4,9	0,358
Tacrolimus atual	87 (55,8%)	69 (44,2%)	0,111
Ciclosporina atual	4 (4,65%)	7 (7,69%)	0,537
Micofenolato mofetil atual	27 (31,4%)	31 (34,07%)	0,750
Prednisona atual	4 (4,65%)	14 (15,38%)	0,024*
Hipertensão arterial pós-TH	37 (43,02%)	62 (68,13%)	0,001*
Diabetes pós-TH	32 (37,21%)	45 (49,95%)	0,129
Dislipidemia pós-TH	7 (8,14%)	14 (15,38%)	0,166
Hipotireoidismo pós-TH	3 (3,46%)	2 (2,2%)	0,675
Hemodiálise pós-TH	11 (12,79%)	13 (14,29%)	0,829

Teste do qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher; Mann-Whitney e *t* de 'Student'. ***p<0,05**.
CBS: colangite biliar secundária; CHC: carcinoma hepatocelular; DRC: doença renal crônica;
EHNA: esteato hepatite não alcoólica; IMC: índice de massa corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; PAAF: polineuropatia amiloidótica familiar; TH: transplante hepático.

Na análise univariada, os fatores que apresentaram significância com a presença de DRC (estágios 3, 4 e 5) calculados por meio da fórmula MDRD-4 foram a presença de HAS pré e pós-TH, além do uso atual de prednisona (Tabela 10). Os pacientes com HAS pré-TH têm essa chance aumentada em 1,9 vez em relação aos que não tinham, e em pacientes com HAS pós-TH, o aumento na chance é de 2,8 vezes. Já o uso atual de prednisona aumenta em 3,7 vezes a chance de DRC pós-TH.

Tabela 10 - Análise univariada dos fatores associados à DRC (n=174)

Variável dependente – Presença de DRC MDRD (sim)	OR	IC 95%	Valor p
IMC pré-TH (kg/m ²)	0,999	0,913-1,093	0,981
Hipertensão arterial pré-TH	1,914	1,027-3,568	0,041*
Diabetes pré-TH	1,509	0,724-3,148	0,273
Dislipidemia pré-TH	3,037	0,794-11,618	0,105
Hipotireoidismo pré-TH	1,272	0,276-5,856	0,757
Tabagismo	1,482	0,681-3,223	0,321
Hepatite C	1,281	0,669-2,454	0,455
Álcool	1,109	0,563-2,184	0,765
Esteato-hepatite não alcoólica	0,748	0,294-1,906	0,543
Hepatite fulminante	0,519	0,146-1,840	0,310
PAAF	0,942	0,263-3,375	0,927
Colangite biliar secundária	0,943	0,185-4,805	0,944
Hepatite B	1,609	0,373-6,946	0,524
Carcinoma hepatocelular	1,322	0,695-2,515	0,395
Child-Pugh A	1	-	0,237
B	1,803	0,521-2,253	0,830
C	0,729	0,363-1,466	0,375
Indicação de TH por MELD	1,172	0,633-2,172	0,613
Tempo de TH (anos)	1,004	0,952-1,059	0,880
IMC pós-TH (kg/m ²)	1,023	0,956-1,094	0,516
Tacrolimus atual	0,397	0,130-1,214	0,105
Ciclosporina atual	1,708	0,482-6,056	0,407
Micofenolato mofetil atual	0,997	0,519-1,917	0,994
Prednisona atual	3,727	1,176 11,817	0,025*
Hipertensão arterial pós-TH	2,831	1,533-5,230	0,001*
Diabetes pós-TH	1,651	0,906-3,008	0,102
Dislipidemia pós-TH	2,052	0,786-5,359	0,142
Hipotiroidismo pós-TH	0,622	0,101-3,814	0,608
Hemodiálise pós-TH	1,136	0,479-2,694	0,772

Regressão logística simples. * $p < 0,05$.

DRC: doença renal crônica; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; OR: *Odds Ratio*; PAAF: polineuropatia amiloidótica familiar; TH: transplante hepático.

Na análise multivariada, mantiveram-se com associação significativa com DRC avaliada pela fórmula MDRD-4 a presença de HAS pós-TH (OR: 38,241; IC95%: 4,025-363,37; $p=0,002$) e as etiologias EHNA (OR: 1,491; IC95%: 1,234-3,777; $p=0,032$) e hepatite B (OR: 0,019; IC95%: 0,001-0,448; $p=0,014$). Quem possui HAS pós-TH tem 38,3 vezes mais chances de ter DRC em comparação com indivíduos sem HAS. Já quem teve como etiologia da cirrose, a EHNA tem 1,5 vez mais chance de ter DRC e quem tem hepatite B tem 1,9 vez menos chance (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados à DRC (n=174)

Presença de DRC	OR	IC95%	Valor p
HAS pós-TH	38,241	4,025-363,37	0,002*
EHNA	1,491	1,234-3,777	0,032*
Hepatite B	0,019	0,001-0,448	0,014*

Regressão logística múltipla com método de seleção *forward*. * $p<0,05$.
DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança; OR: *Odds Ratio*; TH: transplante hepático; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica.

Em relação aos pacientes com hepatite B na amostra (8), temos predomínio do sexo masculino (87,5%), 37,5% possuía HAS pré TH, 37,5% com DM pré TH e metade teve como indicação de transplante CHC, possuindo assim o escore de Child-Pugh A no momento do TH (50% da amostra). Os demais, possuíam escore de Child-Pugh B.

4.4 Avaliação detalhada da função renal

4.4.1 Dados epidemiológicos

Dos 185 prontuários avaliados, foram selecionados 38 pacientes de acordo com a chegada ao ambulatório e a quantidade de vagas disponibilizadas para realização do exame de imagem (ultrassonografia e elastografia renal por ARFI), sendo excluídos uma por estar gestante e cinco que não quiseram prosseguir com a avaliação mais detalhada da função renal. Assim, foram incluídos 32 pacientes nessa segunda parte do estudo (Figura 4).

Destes, 78,13% são do sexo masculino, com média de idade de 58,3 anos, e 87,5% se declaravam brancos. As principais etiologias de doença hepática que levaram ao TH foram a alcoólica e hepatite C crônica, ambas com 31,25%. O motivo de TH mais prevalente foi por MELD (53,12%). O tempo médio de pós-transplante foi de 7,9 anos, com mediana de 6 anos, tempo mínimo de 1 ano e máximo de 20 anos. Desses casos, 18,75% necessitaram de hemodiálise pós-TH, e observou-se que 59,38% apresentaram DM e 53,13% HAS pós-TH. Todos os pacientes usavam FK, sendo o nível médio de 5,6 ng/mL, mediana de 5,2 ng/mL, valor mínimo de 1,7 ng/mL e máximo de 12,6 ng/mL. As principais características epidemiológicas pré e pós-transplante desse subgrupo estão descritas nas Tabelas 12 e 13. O tamanho da amostra estudada foi considerado significativo em relação à população total estudada (188 pacientes), com tamanho de efeito de 0,21 que é considerado moderado por Cohen.

Tabela 12 - Características pré-transplante do subgrupo

Características	Total (n=32)
Idade, anos (média ± DP)	58,3 (± 12,7)
Masculino/feminino (n, %)	25 (78,13%) / 7 (21,88%)
Raça branca/negra (n, %)	28 (87,5%) / 2 (6,25%)
IMC, kg/m ² (média ± DP)	25,8 ± 7,0
Hipertensão arterial sistêmica	10 (31,25%)
Diabetes melitus	6 (18,75%)
Dislipidemia	2 (6,25%)
Hipotireoidismo	2 (6,25%)
Tabagismo (n, %)	5 (15,63%)
Etiologia da doença hepática (n, %)*	
Hepatite C	10 (31,25%)
Álcool	10 (31,25%)
Esteato-hepatite não alcoólica	3 (9,38%)
Hepatite fulminante	2 (6,25%)
Colangite biliar secundária	2 (6,25%)
Hemocromatose	2 (6,25%)
Outros	3 (9,37%)
Carcinoma hepatocelular (n, %)	14 (43,75%)
Score de MELD (média ± DP)	29,00 (± 6,6)

*Mais de uma opção.

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Tabela 13 - Características pós-transplante do subgrupo

Características	Total (n=32)
Tempo pós-transplante, anos (média ± DP)	7,9 ± 5,3
IMC, kg/m ² (média ± DP)	25,8 ± 4,6
Imunossupressão utilizada (n, %)*	
Tacrolimus	32 (100%)
Micofenolato mofetil	10 (31,25%)
Prednisona	2 (6,25%)
Everolimus	5 (15,63%)
Nível de tacrolimus, ng/mL (média ± DP)	5,6 ± 2,2
Comorbidades atuais (n, %)*	
Hipertensão arterial sistêmica	17 (53,13%)
Diabetes melitus	19 (59,38%)
Dislipidemia	4 (12,5%)
Insuficiência coronariana	1 (3,125%)
Necessidade de diálise no pós-TH imediato (n, %)	6 (18,75%)
Exames laboratoriais (média ± DP)	
ALT, U/L	41,1 ± 23,1
AST, U/L	34,3 ± 16,6
FA, U/L	95,4 ± 34,4
GGT, U/L	93,2 ± 51,8
Albumina, g/dL	3,66 ± 1,15
Plaquetas, mm ³	179.000 ± 52
Hemoglobina, g/dL	13,6 ± 1,15

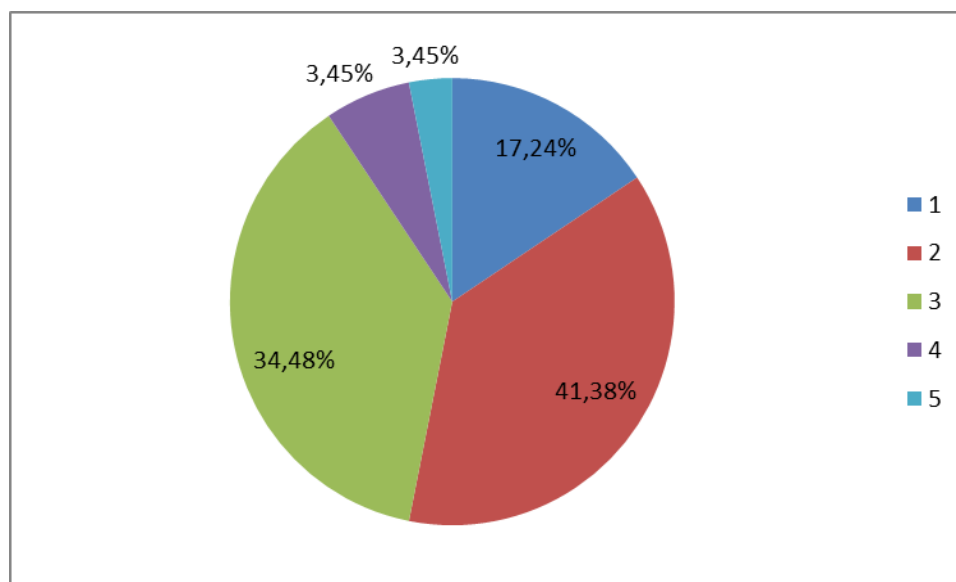
*Mais de uma opção.

ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase; DP: desvio-padrão; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamil transferase; IMC: índice de massa corpórea; TH: transplante hepático.

4.4.2 Avaliação de função renal através da creatinina e fórmulas de TFG

Nesta casuística, observa-se creatinina sérica média de $1,37 \pm 0,73$ mg/dL, com mínima de 0,69 mg/dL e máxima de 4,15 mg/dL. Em relação à TFG calculada através da fórmula MDRD-4, observa-se que 46,88% (n=15) dos pacientes apresentam DRC, conforme detalhado no Gráfico 7:

Gráfico 7 - Estágios de TFG calculados pela fórmula MDRD-4 no subgrupo

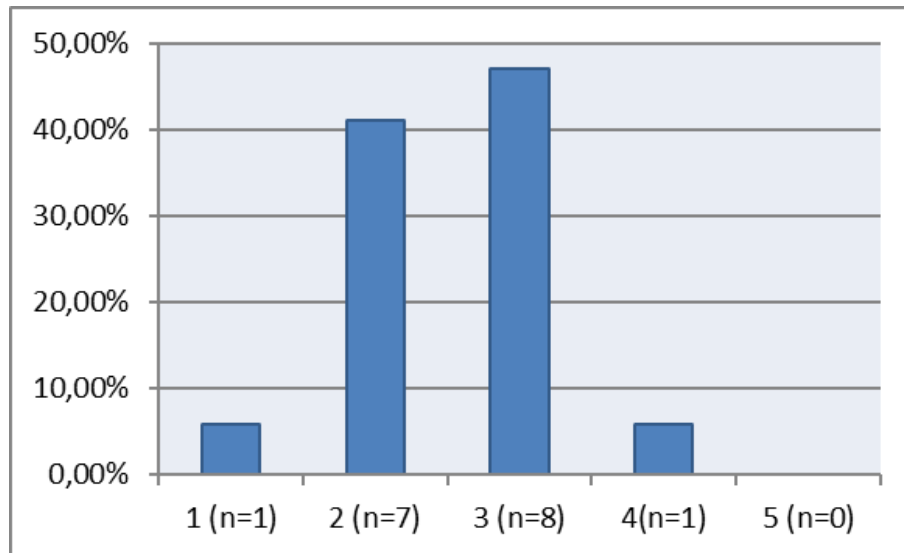


TFG: taxa de filtração glomerular.

4.4.3 Avaliação da TFG através da depuração do $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Dos pacientes selecionados, 17 realizaram a análise da TFG pelo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (Figura 4). O valor médio da TFG foi de $57,47 \pm 20,07$ mL/min, com mediana de 58 mL/min. Quando as taxas de filtração são estratificadas pelos valores encontrados no $^{51}\text{Cr-EDTA}$, observa-se a maioria dos pacientes no estágio 3 (n=8), conforme demonstrado no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Estágios de TFG pela depuração do ^{51}Cr -EDTA no subgrupo



EDTA: etileno diamino tetra acetato; TFG: taxa de filtração glomerular.

Na correlação entre a TFG estimada pela fórmula MDRD-4 e a encontrada pelo ^{51}Cr -EDTA, observa-se correlação moderada entre os estágios de DRC, conforme demonstrado na Tabela 14:

Tabela 14 - Correlação entre os estágios de TFG pelos métodos

	Estágio TFG por MDRD-4	
	Rhô	Valor p
Estágio TFG por ^{51}Cr -EDTA	0,655	0,004*

Correlação de Spearman. * $p < 0,05$.
TFG; taxa de filtração glomerular.

4.4.4 Avaliação através da elastografia renal por ARFI

Dos pacientes, 32 realizaram elastografia renal por ARFI (Figura 4). A média de valores encontrada foi de $2,11 \pm 0,68$ m/s, com mediana de 2,10 m/s.

Quando se estratifica os valores de TFG medida em mL/min/1,73m² encontramos na fórmula MDRD-4 pelos estágios que eles representam (1,2,3,4 ou 5), observamos que no estágio 5 existe uma tendência de aumento médio dos valores em relação ao estágio 1, com os outros estágios permanecendo estáveis (Tabela 15).

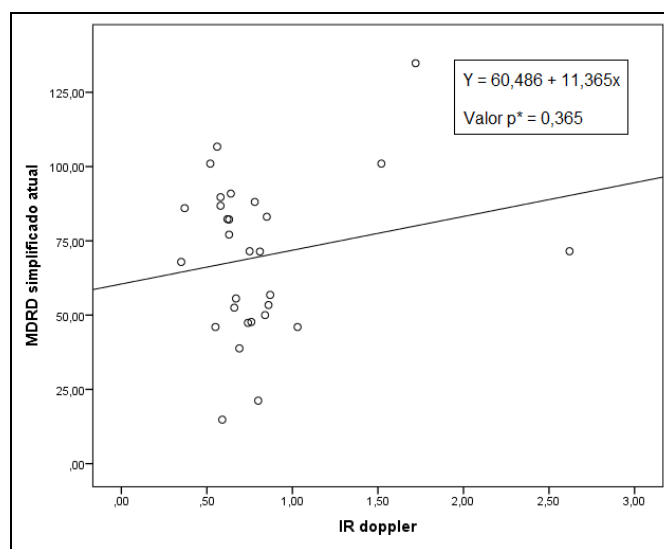
Tabela 15 - Associação entre estágios de TFG por MDRD-4 e ARFI renal

Variável dependente - ARFI R	B	Erro-padrão robusto	Z	Valor p*	IC95% para B		Tendência
					Limite inferior	Limite superior	
1	1	-	-	-	-	-	-
Estágio TFG	2 -0,002	0,317	-0,01	0,995	-0,653	0,650	Estáveis
MDRD-4	3 -0,341	0,322	-1,06	0,300	-1,003	0,321	Estáveis
	4 0,439	0,326	1,35	0,189	-0,230	1,108	Estáveis
	5 1,074	0,248	4,33	< 0,001	0,565	1,583	Acréscimo

B - Coeficiente; Z - estatística de teste; (*) regressão linear simples; (1) categoria de referência; significante se $p < 0,05$.

ARFI: acoustic radiation force impulse; TFG: taxa de filtração glomerular.

Não houve associação significativa entre o IR medido por Doppler e a TFG em mL/min calculada pelo MDRD-4 ($p=0,365$), conforme apresentado no Gráfico 9.

Gráfico 9 - Correlação entre a TFG por MDRD- 4 e o IR

IR: índice de resistência medido por Doppler; TFG: taxa de filtração glomerular.

Nos pacientes com DRC avaliada por MDRD-4, observa-se um ARFI médio de $2,03 \pm 0,75$ m/s, enquanto o ARFI médio foi de $2,17 \pm 0,62$ m/s naqueles sem DRC ($p=0,564$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação dos valores de ARFI renal com presença ou não de DRC pelo MDRD-4

		Valores do ARFI renal (m/s)					Valor p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP	
Presença de DRC MDRD-4	Não	0,86	3,20	2,15	2,17	0,62	0,564
	Sim	0,87	3,25	2,03	2,03	0,75	

Teste *t* de 'Student' para amostras independentes.

ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; DRC MDRD-4: doença renal crônica pela fórmula de MDRD-4; DP: desvio-padrão.

Não houve diferença nos valores de ARFI renal nos diferentes estágios de TFG avaliados pelo MDRD-4 (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação dos valores de ARFI renal com os estágios de TFG pelo MDRD-4

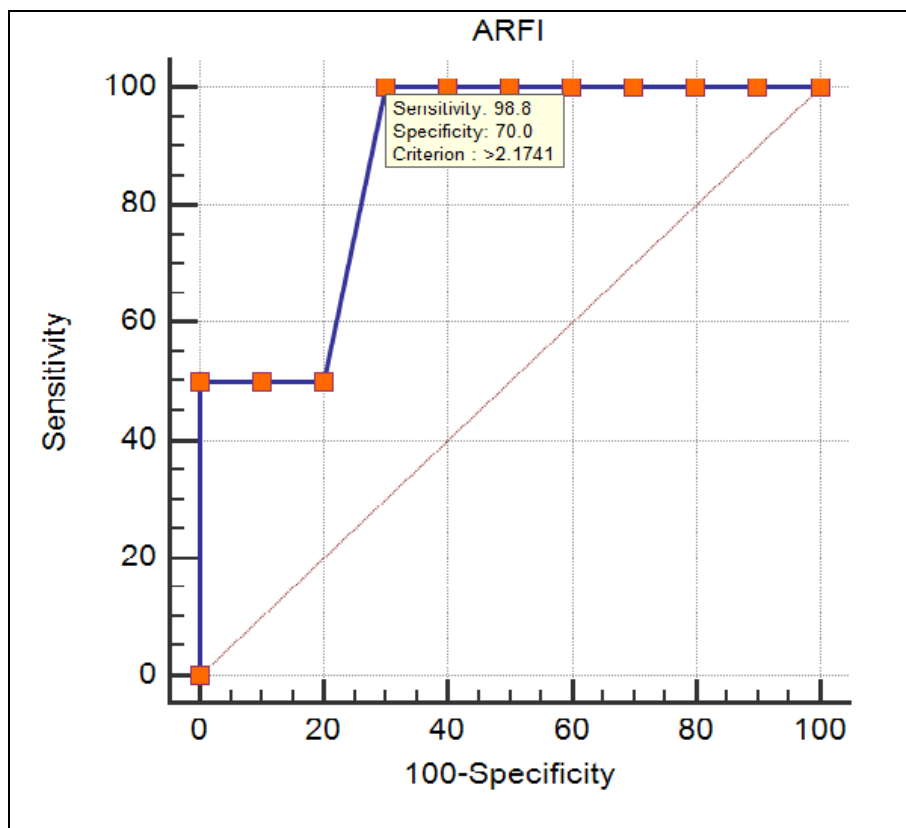
	Valores ARFI renal (m/s)					Valor p	
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	DP		
	1	1,57	3,04	2,15	2,18	0,57	
	2	0,86	3,20	2,25	2,17	0,66	
Estágios de TFG MDRD-4	3	0,87	3,20	1,75	1,84	0,68	0,190
	4	2,34	2,89	2,62	2,62	0,39	
	5	3,25	3,25	3,25	3,25		

ANOVA para amostras independentes.

ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; TFG MDRD-4: taxa de filtração glomerular pela fórmula de MDRD-4; DP: desvio-padrão.

Quando foi avaliado o desempenho de ARFI renal apenas nos pacientes com TFG calculada pela fórmula MDRD-4 $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, observou-se que naqueles com DRC avançada (estágio 4 e 5) o desempenho do ARFI renal tem uma área sob a curva ROC (Gráfico 10) de 0,903 ($p < 0,001$), com sensibilidade de 99%, especificidade de 75%, VPP de 50%, VPN de 100%, tendo o ponto de corte maior que 2,18 m/s (Tabela 18) para essa avaliação. Assim, valores acima do ponto de corte (2,18 m/s) são bons preditores para os estágios de MDRD 4 e 5 (DRC avançada: depuração de creatinina $< 30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) dentre os pacientes com DRC.

Gráfico 10 - Curva ROC do ARFI renal para DRC avançada por MDRD-4



ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; DRC: doença renal crônica; ROC: *Receiver Operating Characteristic*;

Tabela 18 - Análise da curva ROC para predição dos pontos de corte do ARFI renal para DRC avançada por MDRD-4

Área sob a curva ROC (IC95%)	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Ponto de corte
0,903* (0,64-0,993)	99% (29,2-100,0)	75% (42,8-94,5)	50% (11,8 -88,2)	100% (66,4-100,0)	>2,18 m/s

Significativo ao nível de 1%. Nota: foram considerados apenas os estágios DRC MDRD-4 ≥ 3 .
ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; DRC: doença renal crônica; ROC: *Receiver Operating Characteristic* IC: intervalo de confiança; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a presença de DRC e seus fatores associados em 188 pacientes transplantados hepáticos em um grande centro universitário brasileiro. O tempo médio pós-TH foi de 9,1 anos, e a maioria dos pacientes eram homens, com idade média de 55,6 anos, tendo hepatite C e álcool como principais etiologias da doença hepática e tacrolimus como principal imunossupressor utilizado. Não existem outros estudos nesse contexto na literatura nacional para comparação desses resultados, porém eles se assemelham ao encontrado em estudo multicêntrico espanhol¹¹. Estudo recente que avaliou 23 coortes de pacientes pós-transplante na Europa, nos Estados Unidos, no Japão, na Austrália e no Canadá¹⁵³ evidenciou a disparidade entre o sexo, e apenas um estudo Irlandês demonstrou superioridade do sexo feminino, representando 53,7% da amostra¹⁵⁴. Essa diferença provavelmente se dá por consequência do uso da creatinina no escore MELD, pois se sabe que mulheres têm valor de creatinina menor do que os homens com função renal semelhante, e essa diferença não é levada em conta no cálculo do escore, gerando essa desvantagem na locação dos órgãos. Estudo brasileiro¹⁵⁵ avaliou se a correção da creatinina por sexo aumentaria o escore de MELD em mulheres e demonstrou aumento de pelo menos 1 ponto no escore em 55,2% das mulheres, porém essa diferença não teve impacto clínico significativo, com mortalidade em lista semelhante

em ambos os sexos. Por um outro lado, Tejada *et al.*¹⁵⁶, em 2022 demonstraram em metanálise que, apesar de as mulheres representarem apenas 36,3% dos receptores de órgãos sólidos, elas possuem menor mortalidade, principalmente quando os transplantes de fígado e rim são analisados.

Bittencourt *et al.*¹⁵⁷, em 2016, demonstraram que a hepatite C e o álcool eram os principais responsáveis pela indicação de TH no Brasil, fato também demonstrado nos estudos de Meirelles Junior *et al.*¹⁵⁸, 2015, em um hospital privado de São Paulo. O álcool e as infecções pelo vírus das hepatites B e C são as principais indicações de transplante no mundo e estão sabidamente associadas a glomerulopatias como a nefropatia membranosa e glomerulonefrite membrano-proliferativa no caso das infecções virais, e nefropatia por IgA no caso do álcool¹⁵⁹.

Atenção especial deve ser dada ao MELD, que é um escore validado mundialmente, fácil de calcular e capaz de orientar uma decisão terapêutica¹⁶⁰, porém é necessária análise crítica em consequência de suas limitações. Esse escore é reconhecidamente um fator de risco para LRA no pós-TH. Romano *et al.*¹⁶¹, em 2012, demonstraram que MELD maior que 25 é um fator preditor de disfunção renal precoce, assim como, em artigo recente, Bredt *et al.*¹⁶², em 2022, corroboraram em regressão logística esse achado. Recentemente, Kim *et al.*¹⁶³, em 2022, também sugeriram que o MELD está relacionado ao desenvolvimento de DRC pós-TH, analisando 2.214 pacientes e demonstrando diferença estatística entre os valores de MELD daqueles que desenvolveram DRC e dos que não desenvolveram (18

$\pm 10,3$ versus $15,5 \pm 8,8$), porém, na análise multivariada dos fatores de risco, esse fator não se demonstrou significativo. Na presente casuística, o MELD médio foi de 25,9, e como dito anteriormente, pelo uso da creatinina em seu cálculo, pode incorrer em uma série de limitações, principalmente quando se avalia a diferença entre os sexos. Diversos estudos avaliaram estratégias para mitigar a disparidade de sexos do MELD, propondo mudança no cálculo do escore. Cholongitas *et al.*¹⁶⁴, em 2007, corrigiram a creatinina sérica com base na fórmula MDRD, demonstrando um aumento de 2 a 3 pontos em 65% das mulheres, mas sem que essa correção do MELD fosse melhor do que o MELD convencional na previsão de mortalidade de três, seis, nove ou 12 meses. Outras abordagens como correção do MELD-GRAIL-Na (que leva em consideração creatinina sérica, idade, sexo, raça, albumina e ureia) e MELD-Na-Shift eliminaram a disparidade de sexo na sobrevivência sem transplante, mas ambos estudos foram retrospectivos e não aplicados em situação real de alocação de órgãos¹⁶⁵. Assim, enquanto um escore melhor não for desenvolvido e validado em escala mundial, o MELD permanece como escolha para alocação em lista de TH. Neste estudo, foi utilizado o MELD em detrimento do MELD-Na, pois grande parte da população incluída realizou o TH antes da Portaria nº 2.049, que instituiu o MELD-Na como base do cálculo da regulação na lista no território brasileiro¹⁶⁶.

Em relação à necessidade de HD pós-TH, o presente estudo teve 12,77% da casuística necessitando dessa terapia. Apesar de representar um fator de pior prognóstico no pós-transplante imediato, os estudos têm

demonstrado que a necessidade de HD pós-TH não representa fator de risco para DRC no longo prazo. Um estudo tailandês de 2012, que avaliou os fatores preditivos de desenvolvimento de DRC, demonstrou, em análise multivariada, que, o nível de creatinina sérica na quarta semana pós-TH é mais importante do que o desenvolvimento de LRA e a necessidade de HD no pós-TH imediato⁵⁸. De forma semelhante, Iglesias *et al.*¹⁶⁷, em 2013, ao estratificarem 1.720 pacientes no pós-TH em quatro subgrupos (creatinina > 2 mg/dL sem HD *versus* HD prévia ao TH *versus* HD após TH *versus* HD antes e após TH), demonstraram que a duração de disfunção renal, mesmo entre aqueles que necessitam de HD, é um preditor ruim na avaliação daqueles que irão recuperar ou não a função renal, evidenciando inclusive que, daqueles que recuperaram a função renal, 58% receberam HD em algum momento.

HAS e DM são sabidamente fatores de risco quando estão presentes tanto no pré e no pós-TH⁴². Na presente amostra, houve aumento significativo de HAS e DM pós-TH, semelhante aos estudos de WanWagner *et al.*⁸ em 2020 e de Gojowy *et al.*¹⁶⁸, em 2020, nos quais HAS pós-TH ocorreu em 92% e 70% respectivamente, e DM pós-TH em 53% e 48%, respectivamente. Em estudo com análise multivariada, a presença de DM pré-TH aumentou em 1,5 vez a chance de disfunção renal pós-TH¹⁶³, demonstrando a necessidade de esses pacientes serem acompanhados de perto quanto à deterioração da função renal e adoção de medidas protetivas precoces. Da mesma forma, Fernández-Carrillo *et al.*¹⁶⁹, em 2022, demonstraram que pacientes com EHNA têm maior propensão de

desenvolvimento e progressão de insuficiência renal quando comparados com paciente com doença alcoólica (11,1% *versus* 7,38%), além de maior chance de necessidade de transplante renal posterior (15,3% *versus* 3,7%). Assim, os autores levantaram a hipótese de que os pacientes com EHNA têm algum grau de doença renal estrutural que pode afetar negativamente a recuperação da função renal após TH. Analisando criticamente o estudo, pode-se observar que 45,7% dos pacientes com EHNA eram diabéticos *versus* 17,3% dos pacientes com doença alcoólica, o que pode ajudar a explicar esse pior prognóstico¹⁶⁹.

Apesar da creatinina sérica ser usada para avaliação inicial da função renal, seus valores devem ser interpretados com cautela em pacientes transplantados, em razão de sua tendência a superestimar a TFG, especialmente em pacientes com desnutrição e sobrecarga volêmica¹⁷⁰. Assim, o uso de fórmulas para cálculo de TFG é estimulado na tentativa de ter maior acurácia. Neste estudo, a prevalência de DRC (estágios 3, 4 e 5) pelas fórmulas Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI foi de 36,25%, 47,81% e 45,09%, respectivamente. Quando realizada a avaliação por estágios, encontra-se no estágio 3, pelas fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI, prevalência de 32,50%, 41,30% e 38,58% respectivamente; no estágio 4, 3,75%, 5,43% e 5,97% respectivamente; e, no estágio 5, 1% pelas fórmulas MDRD-4 e CDK-EPI. Na literatura, essa prevalência varia muito em virtude de diferentes definições de DRC utilizadas, além de diferentes tempos de seguimento¹⁵³. Na revisão sistemática de Rasaei *et al.*¹⁵³, em 2023, a prevalência de DRC estágio 3 foi de 47% a 48% em 1 ano, de 26,4% a 52% em 3 anos e de 30% a 41% em

10 anos. Para os estágios 4 e 5, foram de 3% a 8% em 1 ano, de 0,5% a 4% em 3 anos e de 11% a 12,4% em 10 anos. Na coorte espanhola¹¹, usando a fórmula MDRD-4, observou-se em 18, 24 e 30 meses pós-TH prevalência de pacientes no estágio 3 de 26,2%, 28,8% e 26,4% respectivamente e, no estágio 4, de 0,5% em todos os tempos de acompanhamento. Em estudo japonês¹⁷¹, também utilizando a fórmula MDRD-4, em acompanhamento de 1, 2 e 3 anos pós-TH, observou-se frequência no estágio 3 de 46,5%, 47,2% e 41,5% respectivamente; no estágio 4 de 5%, 4,5%, 3,4% respectivamente; e, no estágio 5, de 0,4%, 0,5% e 0,7%, respectivamente. Kamei *et al.*¹⁷², em 2016, com seguimento semelhante ao presente estudo (9,1 anos), utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault para cálculo da TFG, os autores observaram 26% dos pacientes com TFG menor que 60 mL/min/1,73 m², sem subdividir por estágios. Além da questão da diferença do tempo de seguimento e definição de DRC, as diferenças podem ser justificadas pelos diferentes métodos de avaliação da TFG utilizados em cada serviço avaliado. Em todos esses estudos, a prevalência de DRC foi superior aos valores esperados na população geral (5,4% para estágio 3 e 0,4% para estágios 4 e 5)¹⁷³, e, assim como no presente estudo, a literatura demonstra que o estágio 3 é o mais prevalente nessa população¹⁵³. Esses pacientes também apresentam pior sobrevida no curto e no médio prazo, com demonstrado no estudo de Boin *et al.*¹⁷⁴, em 2012, no qual pacientes com depuração de creatinina menor que 60 mL/min/1,73 m² pela fórmula de Cockcroft-Gault apresentavam sobrevida média de 34,1 meses *versus* 45,5 meses nos com TFG entre 60-90 mL/min/1,73 m² e de 54,7 meses nos com TFG maior que 90 mL/min/1,73 m².

Uma revisão sistemática, em 2014, avaliou o desempenho de equações de estimativa de TFG com base em creatinina em receptores de órgãos sólidos e concluiu que as equações CKD-EPI e MDRD são as mais precisas na estimativa de TFG nesse contexto e que são tão precisas nessa população quanto em outras populações¹⁷⁵, o que parece não ser verdadeiro em pacientes cirróticos em lista de TH, já que, em estudo de Tinti *et al.*¹⁷⁶, em 2010, não houve diferença significativa na avaliação da TFG entre diferentes métodos (Cockcroft-Gault, MDRD-4 e MDRD-6 e CKD-EPI), apesar de concluir que as fórmulas MDRD e CKD-EPI seriam as mais indicadas para essa avaliação nesses pacientes. Neste trabalho, observou-se concordância moderada ($KF=0,556$) entre as três fórmulas utilizadas, com percentual de concordância mais elevado para o par MDRD x CKD-EPI (98,16%), com correlação muito forte e positiva para esse par ($\rho=0,983$). Embora o grupo KDIGO recomende o uso da fórmula CKD-EPI por ser mais acurada em todas as faixas de TFG¹⁷⁷, optou-se por utilizar a MDRD-4 nas análises subsequentes devido essa correlação forte encontrada, além de essa última fórmula ser a mais utilizada em estudos internacionais. Além disso, apesar de não haver análises específicas nessa população, em estudo com 24.516 pacientes diabéticos tipos 1 e 2, foi demonstrado que, naqueles com TFG menor que 60 mL/min/1,73 m², as estimativas foram mais precisas usando a fórmula MDRD, assim como em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, além de essa fórmula ter estimado a função renal com maior precisão em ambos os sexos¹⁷⁸.

O declínio da TFG no pós-TH parece ser bifásico⁹, sendo mais acentuado durante os primeiros meses, com posterior estabilização; após, tem-se um declínio gradual e persistente ao longo do acompanhamento desses pacientes. Assim, espera-se que, com o passar dos anos, haja piora da função renal. Neste estudo, entretanto, não houve diferença estatística entre o tempo de TH em relação aos estágios de DRC pela fórmula MDRD-4, apesar de esse tempo ser maior no estágio 1 (11 anos) em relação ao demais. Isso pode ter ocorrido porque pacientes com estágios mais avançados de DRC têm maior mortalidade, como demonstrado por Ramachandran *et al.*¹⁷⁹, em 2010, com uma diferença significativa de mortalidade quando comparado DRC moderada com grave, porém sem diferença entre moderada e leve.

No estudo clássico de Ojo *et al.*⁵, em 2003, os fatores de risco associados à DRC pós-transplante de órgãos sólidos exceto rim foram: idade avançada, sexo feminino, infecção por hepatite C pré-transplante, HAS, DM e LRA perioperatória. Um grande estudo coreano que avaliou 431 pacientes pós-TH, em análise multivariada, demonstrou que o risco de DRC estava associado à idade avançada dos receptores, ao uso de ciclosporina, à LRA pós-transplante, à baixa TFG pré-transplante, à SHR pré-transplante, à proteinúria pré-transplante e à alta pontuação nos escores de Child-Pugh e MELD¹⁸⁰. Na revisão sistemática de Rasaei *et al.*¹⁵³, em 2023, o fator de risco mais evidente nos estudos foi a presença de DM pré-TH. Além desse achado, HAS, doença aterosclerótica, idade avançada, sexo feminino, infecção por hepatite C e uso de CNI foram fatores citados. DM está associado a

complicações micro e macrovasculares, aumentando significativamente o risco de DRC e mortalidade pós-TH¹⁸¹. Pawarode *et al.*¹¹⁵, em 2003, demonstraram que pacientes com DM têm aumento de oito vezes de desenvolvimento de DRC grave. De forma similar, aqueles com doença arteriosclerótica tem 16 vezes mais chance de desenvolver esse desfecho.

O sexo feminino também é fator de risco bem estabelecido, apesar de, na população geral, o sexo masculino estar mais associado à progressão de doença renal¹⁸². Os mecanismos subjacentes a essa disparidade estão potencialmente relacionados a diferenças entre os sexos em estrutura e hemodinâmica glomerular, dieta, variações na produção e atividade de citocinas e hormônios e/ou efeito direto dos hormônios sexuais nas células renais¹⁸². No contexto de TH, talvez a disparidade no MELD do sexo feminino, comentada anteriormente, faça com que as mulheres sejam transplantadas já com algum grau de DRC e isso piore no contexto pós-TH. No presente estudo, não observamos essa prevalência, pois quando realizada a estratificação de DRC por sexo, o feminino representou um pouco menos que 50% dos pacientes com DRC pós-TH, talvez porque apresentam uma percentagem menor dos pacientes na casuística estudada (cerca de 30%). Em relação a raça, Ojo *et al.*⁵, em 2003, demonstraram que a raça branca tem uma chance um pouco menor do que a raça negra para desenvolvimento de DRC no pós-TH, sem diferença significativa. Isso se deve provavelmente pelo fato que em duas das fórmulas utilizadas para essa avaliação (MDRD-4 e CKD-EPI) a raça negra tem um peso maior no cálculo. Na presente casuística também foi observado esse fato.

Os escores de MELD e Child-Pugh já são fatores reconhecidamente relacionados à recuperação de SHR no pós-TH, LRA e HD pós-TH¹⁸³. No entanto, mais recentemente alguns estudos têm relacionado que a gravidade da doença hepática evidenciada por altos escores também está relacionada ao desenvolvimento de DRC pós-TH¹⁸⁰.

Estudo Irlandês avaliou os preditores para estágio 5 de DRC e, na análise multivariada, permaneceram sexo feminino, idade avançada, TFG decrescente após o primeiro ano, presença de proteinúria pré-TH e uso de FK em detrimento de ciclosporina (CYA)¹⁵⁴.

Interessante analisar que, mesmo com tratamento eficaz contra hepatite C, ela permanece sendo descrita como preditora de disfunção renal no pós-TH, uma vez que a infecção pelo vírus C está associada a uma série de manifestações extra-hepáticas, entre elas, a crioglobulinemia, levando à glomerulonefrite membrano-proliferativa, nefropatia membranosa e lesão túbulo-intersticial, provavelmente resultantes de inflamação sistêmica e danos vasculares secundários¹⁸⁴.

E, em relação ao FK e CYA, apesar de ambos serem considerados nefrotóxicos, a comparação entre os dois demonstra que o uso de FK foi associado a níveis mais baixos de creatinina e de pressão arterial sistólica, com desenvolvimento de DM pós-TH semelhante ao uso de CYA, sugerindo que, ao escolher CNI, se dê preferência ao FK¹⁸⁵. Com relação ao uso de prednisona ser fator relacionado, sabe-se que a droga em si não apresenta potencial nefrotóxico, sendo inclusive utilizada no tratamento de algumas nefropatias. Por outro lado, pacientes em uso de prednisona apresentam

mais DM e HAS, fatores de risco para DRC, em comparação ao que não fazem uso⁶¹. Também se pode hipotetizar que o uso de prednisona no contexto de tempo pós-TH médio de 9,1 anos poderia estar relacionado à rejeição crônica e, dessa forma, os níveis de FK desses pacientes tenderiam a estar mais altos, conferindo risco adicional à disfunção renal. Entretanto, tal análise não foi realizada nesta amostra.

No presente estudo, foi demonstrado que a presença de HAS pós-TH foi associada de maneira independente à DRC, com 38 vezes mais chance de desenvolvimento de doença renal do que nos que não a possuem. Todos os consensos internacionais relacionam o desenvolvimento de HAS pós-TH com aumento da incidência de DRC^{10,74,76,77,169}. A redução da TFG e a microalbuminúria associada à HAS e o consequente dano estrutural no rim pode ser potencializado pelo efeito das drogas imunossupressoras¹⁸⁶. Já o estudo de WanWagner *et al.*⁸, em 2020, demonstrou aumento de DRC nos pacientes que não possuíam pressão arterial controlada, porém sem significância estatística. Também foi possível demonstrar no presente estudo que as etiologias de cirrose EHNA e hepatite B estão associadas à DRC, a primeira conferindo um risco adicional de 1,5 vezes, e a segunda, um fator protetor. Já está bem estabelecido na literatura que a presença e a gravidade da EHNA estão associadas a um risco aumentado de DRC¹⁸⁷, representando um fator de risco independente^{169,187}, apresentando, inclusive, crescente indicação de transplante duplo nos EUA¹⁸⁸. Embora vários estudos publicados tenham relatado o impacto negativo dessa etiologia, o mecanismo específico para esse fato ainda precisa ser mais bem

estudado, e a presença de citocinas inflamatórias e a suscetibilidade genética, incluindo a presença do gene PNPLA3, seriam os mecanismos mais prováveis¹⁸⁸. Quando se avalia o efeito protetor da hepatite B, o estudo de Kim *et al.*¹⁶³, em 2022, também apresentou esse resultado. Em pacientes transplantados renais, não se evidenciou maior índice de mortalidade ou perda de enxerto em pacientes mono infectados com vírus B em relação aos não infectados¹⁸⁹⁻¹⁹⁰. Por outro lado, é importante lembrar que a hepatite B crônica pode causar nefropatia membranosa e o próprio tenofovir desoproxila pode ser nefrotóxico¹⁹¹. No presente estudo, o fator protetor da etiologia hepatite B pode estar associado ao fato de que metade dos pacientes tiveram como indicação a presença de HCC, e portando transplantados com escore de Child-Pugh A, além de 87,5% serem homens, que como já bem discutido acima, seriam fatores de melhor prognóstico em relação ao desenvolvimento de DRC pós TH^{180,182}.

Foi optado por retirar da análise de fatores associados a DRC pós-TH do presente estudo os pacientes que foram transplantados na faixa pediátrica (atresia de vias biliares). Isso se deve ao fato de, apesar de a DRC ser uma complicação importante também nessa faixa, os estudos demonstram que é menor que na população adulta, atingindo cerca de 34% dos pacientes em 20 anos¹⁹². Ao se estratificar esses pacientes em > 20 anos e < 20 anos pós-TH, a TFG é significativamente menor nos com maior seguimento¹⁹², e a maioria se apresenta no estágio 2 de DRC^{192,193}. Além disso, apesar de a HAS ser complicação comum nessa faixa etária, atingindo de 24% a 30%, a DM pós-TH é rara nessa população, diferentemente do que se constata na população

transplantada na fase adulta¹⁹³. Como a média pós-TH neste estudo foi menor que 20 anos (9,1 anos), optou-se por não incluir esses pacientes na análise de fatores associados.

Importante ressaltar que, neste estudo, não foram incluídos idade, sexo e raça na análise multivariada, pois essas variáveis fazem parte da fórmula que definiu a DRC, além de se ter retirado da análise dos fatores associados o uso de EVE e o nível de FK, pois são sabidamente consequência de uma DRC já instaurada, uma vez que a introdução do EVE é estratégia protetora renal¹²⁶⁻¹²⁸. Da mesma forma, pelo fato de FK ser sabidamente nefrotóxico, naqueles pacientes que já apresentam algum grau de DRC, a equipe assistente tende a manter os níveis sanguíneos de FK mais baixos também como estratégia nefroprotetora^{74,76,77}.

Sabe-se que as medidas de depuração usando marcadores de filtração exógena são difíceis de se realizar na prática clínica, portanto, o uso da TFG estimada por meio de equações utilizando a creatinina é mais comum. Essas estimativas de TFG são razoavelmente precisas, mas alguns subgrupos de pacientes podem exigir testes confirmatórios para avaliação mais precisa da TFG¹⁵⁹. Tendo como base que a correlação entre o *clearance* de inulina (considerado o padrão-ouro) e o ⁵¹Cr-EDTA é de 0,95 e que a TFG estimada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD não tem correlação satisfatória com a TFG medida pelo método padrão, embora a MDRD apresente melhor acurácia (59,1%) em relação a Cockcroft-Gault (33,7%)⁸⁰, no presente estudo avaliou-se a correlação entre a TFG obtida através da fórmula MDRD-4 e a depuração renal do ⁵¹Cr-EDTA em 17 pacientes, obtendo correlação

moderada ($\rho=0,655$) entre as duas técnicas, demonstrando que a maioria dos pacientes estariam no estágio 3. Boudville *et al.*¹⁹⁴, em 2009, avaliaram 41 pacientes com média de 6,5 anos pós-TH, realizando aferição da TFG por fórmulas baseadas em creatinina (MDRD e Cockcroft-Gault) e em cistatina C, e compararam com o *clearance* de creatinina obtido por ⁵¹Cr-EDTA. O resultado desse estudo evidenciou que as fórmulas baseadas em cistatina C não são superiores às baseadas em creatinina, tendo inclusive o MDRD um melhor desempenho na regressão linear, principalmente quando o *clearance* de creatinina por ⁵¹Cr-EDTA é menor que 60 mL/min/1,73 m², porém com baixa precisão¹⁹⁴. Em transplante pediátrico, no entanto, essa constatação não foi evidenciada, com superioridade das fórmulas baseadas em cistatina C na concordância com ⁵¹Cr-EDTA⁸¹. Utilizando outro radioisótopo (^{99m}Tc-DTPA), um grupo canadense também evidenciou uma superioridade das fórmulas baseadas em cistatina C, e correlação moderada das fórmulas MDRD (0,62 para *clearance* < 60 mL/min/1,73 m² e de 0,82 para *clearance* > 60 mL/min/1,73 m²) e CKD-EPI (0,70 para *clearance* < 60 mL/min/1,73 m² e de 0,82 para *clearance* > 60 mL/min/1,73 m²), com especificidade de 64% para MDRD e de 82% para CKD-EPI e sensibilidade de 71% e 64%, respectivamente¹⁹⁵. Tendo como base o fato de os testes com cistatina C não estarem disponíveis com tanta facilidade quanto aos com creatinina sérica, além de haver discordância na literatura quanto à superioridade significativa do primeiro, observou-se que há necessidade de desenvolvimento de alternativas não invasivas e mais disponíveis para avaliação da TFG nesses grupos de pacientes.

Na elastografia por ARFI para doença hepática crônica, a velocidade da onda de cisalhamento aumenta em estágios mais avançados de doença, pois o progresso da fibrose intersticial é o que afeta predominantemente a elasticidade do tecido. Em contraste, pacientes com DRC avançada tenderam a apresentar valores de onda de cisalhamento corticais mais baixos do que os encontrados na doença em estágio inicial em diversos estudos¹⁰⁵. Assim, muitos autores sugeriram que as alterações hemodinâmicas do rim podem afetar a função renal e a elasticidade parenquimatosa durante a progressão para DRC. O rim é um órgão com rica perfusão, recebendo 20% do débito cardíaco; sua rigidez pode, portanto, ser significativamente afetada por condições que alteram a perfusão sanguínea. Considerando a extensão do dano na microcirculação na DRC avançada, é concebível que o fluxo sanguíneo renal possa influenciar na velocidade da onda de cisalhamento¹⁰⁵. Em pacientes com cirrose, ascite e LRA, o IR aumentou significativamente, correlacionando-se com a TFG e sobrevida desses pacientes¹⁹⁶. Dessa forma, no presente estudo procurou-se avaliar a relação entre o IR dos ramos intramedulares da artéria renal com a TFG medida pela fórmula MDRD-4 em 29 pacientes que realizaram *doppler* renal, mas essa associação não foi significante. Usando a mesma prerrogativa relacionada à microcirculação renal, Ide *et al.*¹⁹⁷, em 2023, analisaram o escore de calcificação da aorta abdominal por angio tomografia de abdome em 110 pacientes submetidos à TH e encontraram o seguinte: aqueles que possuíam altos escores (>100 mm³) apresentam incidência cumulativa de DRC pós-TH (OR 2,52; IC95% 1,26-4,99; p=0,002). A justificativa seria que

a arteriosclerose acentuada aumentaria a inflamação crônica dos vasos, piorando ainda mais o fluxo microvascular do rim, já prejudicado pela vasoconstricção arteriolar causada por CNI¹⁹⁷. Assim, seria mais uma forma não invasiva de avaliar preditores de disfunção renal nesses doentes, apesar do uso de contraste, mas que pode ser incorporada a um grupo específico de pacientes que já tivessem se submetido a esse exame por outro motivo (carcinoma hepatocelular ou avaliação de trombose de veia porta).

Dois interessantes estudos realizaram ARFI renal em pacientes com DRC de diversas etiologias. Grosu *et al.*¹⁰⁸, em 2018, em amostra de 102 pacientes na maioria com nefropatia diabética, demonstraram sensibilidade de 77,08% e especificidade de 43,14% (AUROC 0,64) para ponto de corte menor que 1,24 m/s em pacientes com TFG estimada de menos de 45 mL/min, usando um corte menor que 1,07 m/s, podendo prever TFG menor que 30 mL/min com sensibilidade de 72,73% e especificidade de 51% (AUROC 0,66). Já Bob *et al.*¹⁰⁷, em 2005, avaliando 104 pacientes, mostraram que a velocidade média da onda de cisalhamento renal decresceu com a diminuição na TFG estimada pela fórmula MDRD-4. Para valor de corte menor que 2,26 m/s, obtiveram sensibilidade de 86,7%, especificidade de 48,3%, com 22,1% de valor preditivo positivo e 95,6% de valor preditivo negativo (AUROC 0,692) para prever a presença de TFG estimada menor que 30 mL/min/1,73 m² (estágios 4 e 5)¹⁰⁷. Quando avaliada separadamente pela TFG, encontraram valores de 2,18 m/s ($\pm 0,69$) para estágio 3, 1,62 m/s ($\pm 0,75$) para estágio 4 e 1,66 m/s ($\pm 0,72$) para estágio 5. Não encontraram nenhuma diferença entre a velocidade da onda de

cisalhamento renal em pacientes com ou sem DRC quando a TFG estimada era maior que 60 mL/min/1,73 m², embora esse achado pareça útil na prática clínica. Por outro lado, estudo de Ge *et al.*¹⁹⁸, em 2023, avaliou 150 pacientes com DRC de diversas etiologias e demonstrou um aumento dos valores de elasticidade renal com a diminuição da TFG e aumento da fibrose intersticial, obtendo os valores de 11.31 kPa nos pacientes com fibrose leve e TFG média de 68,99 mL/min/1,73², 13.85 kPa nos pacientes com fibrose moderada e TFG média de 38,49 mL/min/1,73² e 15.3 kPa nos pacientes com fibrose grave e TFG média de 19,25 mL/min/1,73², com significância estatística ($p < 0,001$). Corroborando com esse estudo, na presente avaliação através do ARFI, foi possível observar os seguintes valores em cada estágio de TFG calculado pela fórmula MDRD-4: 2,18 m/s ($\pm 0,57$) para estágio 1; 2,17 m/s ($\pm 0,66$) para estágio 2; 1,84 m/s ($\pm 0,68$) para estágio 3; 2,62 m/s ($\pm 0,39$) para estágio 4; e 3,25 m/s para estágio 5.

Os padrões heterogêneos de envolvimento histológico em diferentes tipos de doença renal (glomerular, vascular e túbulo-intersticial) podem ser a justificativa para a falta de correlações entre o valor da onda de cisalhamento e a cada um dos estágios de DRC. Meta-análise recente não foi capaz de comprovar diferença entre os valores de elastografia em pacientes saudáveis e com DRC de diversas etiologias, sugerindo que provavelmente a evolução para DRC envolva um grupo de mecanismos mais heterogêneos de desenvolvimento de fibrose do que a evolução da fibrose hepática¹⁹⁹. Se apenas a progressão da fibrose e a diminuição do suprimento sanguíneo renal fossem os responsáveis pela elasticidade do

tecido renal, naquelas doenças em que o fator dominante fosse a fibrose teríamos um aumento dos valores da elastografia e naquelas em que o predomínio fosse a questão vascular, uma diminuição dos valores²⁰⁰, porém não é isso que observamos na prática, com múltiplos fatores influenciando esses valores. Mesmo usando outras técnicas de elastografia, como por exemplo por ressonância magnética, não foi possível mitigar essa variação, sendo demonstrado em paciente transplantados renais uma alta variabilidade dos valores médios de rigidez renal, mesmo em pacientes sem fibrose significativa encontrada na biópsia do enxerto²⁰¹.

Foi possível ainda observar que, utilizando o ponto de corte de 2,18 m/s, tem-se uma sensibilidade de 99%, especificidade de 75%, VPP de 50% e VPN de 100%, com AUROC de 0,903, demonstrando que ARFI renal pode ser um bom método para identificar DRC avançada (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²) nesse contexto clínico ainda não bem estudado. Na realidade, os estudos em ARFI renal apresentam dados discordantes em relação a valores de referência para o rim e, até onde foi avaliado, não há na literatura algum estudo que tenha avaliado elastografia renal no contexto do pós-TH. Mesmo em indivíduos normais, diferenças importantes são observadas, influenciadas por idade, profundidade da medição e TFG²⁰². Em paciente com DM, que representam mais de 50% da presente amostra, evidenciou-se fraca correlação entre TFG e valores de ARFI, não estando relacionados ao grau de proteinúria e retinopatia²⁰³. Em paciente cirróticos, Li *et al.*²⁰⁴, em 2023, conseguiram demonstrar diferença entre o valor médio da elastografia renal em de pacientes com classificação de Child-Pugh B e C

em relação aos pacientes Child-Pugh A e a controles saudáveis, com aumento dos valores com a progressão da cirrose (Child- Pugh A: 3,67 kPa; B: 5,27 kPa; C: 5,44 kPa). Assim, apesar de a elastografia ter-se mostrado boa estratégia na detecção precoce de DRC em alguns cenários e no monitoramento de doença renais²⁰⁵, além de ser um método não invasivo, de baixo custo e com acessibilidade, a complexidade da arquitetura renal e suas propriedades teciduais levam a vários fatores de confusão, afetando a confiabilidade do exame e limitando muito sua aplicabilidade clínica²⁰⁶. Estudos mostraram que o componente viscoso do tecido renal pode mascarar doenças renais subjacentes, além da anisotropia do tecido renal, que, muitas vezes, tem sido o principal motivo de diferenças significativas nas aferições por ARFI nesse órgão²⁰⁶. Na tentativa de diminuir a heterogenicidade desses resultados, um estudo combinou dados clínicos (como idade e TFG), de ultrassonografia e de elastografia e demonstrou uma alta precisão para detecção dos diferentes graus de fibrose renal avaliados por biópsia, com AUROC de 0,93 (IC 95%:0,89–0,98)¹⁹⁸.

Enquanto o desenvolvimento de uma técnica de diagnóstico confiável que possa efetivamente detectar a presença da DRC durante seus estágios iniciais não for encontrada, estratégias para minimizar a DRC pós-TH continuam a ser estudadas. Em recente estudo REDUCE, 291 pacientes foram randomizados em dois grupos: um iniciou precocemente (1 mês pós-TH) com EVE e objetivou nível de FK < 5 mg/dL; o outro manteve terapia padrão com FK + MMF, objetivando nível de FK 6-10 mg/dL²⁰⁷. No grupo EVE, houve um aumento da TFG até a semana 52, enquanto esta diminuiu

no grupo MMF, com melhora da função renal em 18,6% *versus* 19,1% e estabilização da mesma em 81,4% *versus* 80,9% dos pacientes no grupo EVE *versus* MMF, respectivamente, sem diferença significativa na incidência de rejeição aguda, eventos adversos graves e óbitos, demonstrando que a introdução precoce de EVE pode ser mais uma estratégia protetora nesses pacientes²⁰⁷. Resultados semelhantes foram vistos no estudo HEPHAISTOS, com introdução de EVE entre 7 e 21 dias pós-TH, com nível de FK < 6 mg/dL já no primeiro mês²⁰⁸.

É importante ressaltar, por fim, as limitações deste estudo visto ser transversal, e no qual todos os pacientes avaliados foram de dois ambulatórios acadêmicos de um centro universitário de referência focados não apenas em assistência, mas também em ensino e pesquisa. Além disto, pode ter ocorrido viés de seleção de etiologias pós TH, pois existem ambulatórios específicos de algumas etiologias (por exemplo: autoimunes) que podem não ter tido a devida representação na presente amostra. Outro aspecto é que alguns dados foram retirados diretamente do prontuário do paciente, dependendo do reporte adequado durante a consulta médica de rotina. A avaliação através de ⁵¹Cr-EDTA e ARFI resultou em tamanho de amostra pequena, com método de conveniência na seleção dos pacientes e sem representatividade homogênea em todos os estágios de TFG. Também não houve a correlação histológica dos achados de DRC. Por outro lado, trata-se de estudo pioneiro na avaliação da elastografia renal por ARFI no contexto de TH em nosso meio.

6 CONCLUSÕES

a) A prevalência de DRC pelas fórmulas Cockcroft-Gault, MDRD-4 e CKD-EPI foi de 36,25%, 47,81% e 45,09%, respectivamente.

b) Foram associados de maneira independente com a presença de DRC avaliada por MDRD-4 hipertensão arterial pós-transplante e a etiologia EHNA. A etiologia Hepatite B apresentou associação negativa com DRC;

c) A concordância média entre as fórmulas de cálculo de TFG foi moderada, com maior força no par MDRD-4 x CKD-EPI.

d) Houve correlação moderada entre a TFG estimada pela fórmula MDRD-4 e a depuração renal de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ em subgrupo de pacientes avaliados.

e) Elastografia renal por ARFI $> 2,18$ m/s apresentou predição correta de DRC avançada (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73m²) avaliada através da fórmula MDRD-4 acima de 90%, com sensibilidade de 99%, especificidade de 75% e valor preditivo negativo de 100% em subgrupo de pacientes avaliados.

7 ANEXOS

Anexo A - Ficha de coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	Registro _____
Data de nascimento. _____	Sexo [] M [] F COR [] B [] P [] M [] AM [] O
Data Tx hepático: __/__/____	Dados Doador: Sexo [] M [] F
[] Sem disfunção renal [] Com disfunção renal	

DADOS PRÉ-TRANSPLANTE
História clínica
Doença de base _____
Motivo Tx hepático _____
Child-Pugh [] A [] B [] C: _____ MELD _____
DM [] HAS [] DLP [] Ico [] Hipot [] Consumo de álcool [] Obesidade
Tabagismo [] sim [] atual [] passado [] não. Nos casos positivos, quantidade/dia _____
Doenças associadas: _____
Carcinoma hepatocelular [] sim [] não
Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

DADOS FUNÇÃO RENAL PÓS-TRANSPLANTE
Disfunção renal pós-Tx ? _____ Diálise? (se sim, qto tempo) _____

DADOS ATUAIS
Imunossupressão
[] tacrolimus Dose atual _____
[] ciclosporina Dose atual _____
[] mofetil micofenolato Dose atual _____
[] prednisona – data da suspensão ____ outros _____
Complicações cirúrgicas _____
Complicações clínicas _____
Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____
Síndrome Metabólica
DM [] HAS [] DLP [] Ico [] Hipot [] ATP-III [] sim [] não IDF [] sim [] não
Laboratório convencional
Glicemia de jejum _____; Insulina: _____ HOMA-IR _____
_____ INR _____ Ureia _____ Na _____ K _____
PCR alta sensibilidade: _____ Colesterol ____ HDL-colesterol ____ Triglicerídios _____
LDL _____
Hb _____ PLT _____ TGO _____ TGP _____ FA _____ GGT _____ Alb _____
BT _____
ANÁLISE ATUAL FUNÇÃO RENAL DETALHADA:
Quantos anos pós Tx? _____ Data __/__/____
Creat ____ Clear creat (24hs) _____ Idade ____ Peso ____ IMC ____ MDRD ____ Cockcroft _____

EDTA _____
EXAMES RADIOLÓGICOS
US Rins:
Dir Tamanho _____ Espessura cortical (2 med) _____ - _____ Relação cortiço/medular ()
Preservada () Não
Doppler renal: velocidade _____ Índice
resistência _____
ARFI renal:
Dir Distância pele-rim _____ Cortical ant (m/s) _____ (Kpa) _____
Nº medidas _____ IQR/med _____ Taxa sucesso _____
ARFI hepático:
(m/s) _____ (Kpa) _____
Nº medidas _____ IQR/med _____ IQR _____ Taxa sucesso _____
Lobo _____ Distância pele _____
Comentários: _____

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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 _____ Nº _____

APTO: _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

CEP _____ TELEFONE(_____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M F

DATA NASCIMENTO ____./____./____

ENDEREÇO _____ Nº _____

APTO: _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

CEP _____ TELEFONE(_____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Correlação entre métodos na avaliação da disfunção renal em pacientes transplantados hepáticos**

PESQUISADOR: DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

CARGO/FUNÇÃO: Médico Gastroenterologista e Hepatologista Assistente-Doutor e Professor Colaborador do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 107.866

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Gastroenterologia Clínica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses.

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

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações são fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar a alteração do funcionamento do rim após o transplante de fígado. Esta avaliação será feita através de exames laboratoriais já realizados pelo sr (a) durante o seu acompanhamento médico de rotina, pela realização de um exame na Medicina Nuclear (determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA) e pela realização da elastografia renal. Essas avaliações serão feita uma única vez durante o estudo. O exame de determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA já é utilizado na rotina dos

pacientes para avaliar o funcionamento dos rins. A avaliação da quantidade da fibrose é um índice para determinarmos o comprometimento de um órgão. A elastografia está bem avaliada nas doenças do fígado, mas o seu papel na avaliação do rim após o transplante de fígado ainda está indefinido. O exame de rotina atualmente utilizado nos hospitais para diagnosticar o grau de fibrose no rim é a biópsia renal, que apresenta a desvantagem de ser invasivo e com risco pequeno de sangramento após. O presente estudo tem como objetivo avaliar um exame de imagem de elastografia para diagnosticar a fibrose do rim e verificar se este exame ajuda a prever a alteração do funcionamento deste órgão, que é uma complicação observada após o transplante de fígado.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Procedimentos específicos do presente estudo – os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos, além de todos os demais que são realizados conforme a necessidade clínica (exames que não são específicos do estudo e cuja solicitação ficará a critério do seu médico). São propostos quatro procedimentos:

- a) entrevista para preencher um questionário, com duração de cerca de quinze minutos, visando obter dados sobre as causas e gravidade da doença do fígado, assim como outras doenças que o paciente apresente;
- b) consulta ao prontuário médico - solicitamos sua autorização para consultar as informações que estão em seu prontuário e os resultados dos exames laboratoriais, de imagem e endoscopias disponíveis no seu prontuário médico e que foram solicitados pelo seu médico como parte da sua avaliação.
- c) realização do exame de elastografia - trata-se de um exame semelhante a uma ultrassonografia, para quantificar o grau do comprometimento do rim; utilizaremos o equipamento ARFI.
- d) realização de exame de avaliação da função do rim através do exame de determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA no Centro de Medicina Nuclear do HC-FMUSP.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Para o tratamento da sua doença são solicitados exames e avaliações de rotina, pelo seu próprio médico. Esses exames não são específicos do presente estudo e são realizados independentemente da participação ou não no projeto. Esses exames incluem:

- a) coleta de sangue: realizadas geralmente em veias do braço ou coletado diretamente do cateter venoso quando o paciente estiver em uso dele; utilizaremos os resultados dos exames de rotina que estiverem disponíveis no prontuário e que sejam necessários para confirmar a causa da doença do fígado, doenças associadas e função renal.
- b) exames de imagem eventualmente solicitados para complemento do diagnóstico; 3

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

Elastografia – o exame será realizado de forma ambulatorial. O paciente deverá ficar seis horas de jejum antes do exame. O exame não é invasivo, não envolve coleta de material, punções e consiste em colocar o transdutor (parte do aparelho) na pele no paciente, na região do fígado e do baço, para medir o grau de endurecimento (fibrose).

Coleta de sangue – a amostra será colhida de uma veia do braço para os exames de rotina. Não será necessária nenhuma coleta de sangue adicional ou específica para este estudo na rotina do acompanhamento. O desconforto e os riscos são mínimos e incluem pequenos hematomas, equimose (mancha roxa) e ardência local.

Exames de imagem – a ultrassonografia de abdome é um exame não invasivo, não envolve coleta de material, punções e consiste em colocar o transdutor (parte do aparelho) na pele no paciente, para examinar os órgãos do abdome.

Exame de determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA - O radiofármaco é administrado em dose única, em veia periférica. Após 4 e 6 horas da injeção, são colhidas amostras de sangue para a análise da função do rim. O desconforto e os riscos são mínimos e incluem pequenos hematomas, equimose (mancha roxa) e ardência locais associados à punção da veia periférica. O exame envolve uma pequena quantidade de radiação, menos que 1% da dose de uma radiografia de tórax, não sendo indicado para gestantes.

5 – Benefícios para o participante

A literatura médica tem demonstrado que é muito comum a alteração do funcionamento dos rins após o transplante de fígado. Desta forma, a melhor compreensão dos fatores de risco para alteração renal é importante na tentativa de prevenir sua ocorrência quando possível. Além disto, exames capazes de avaliar corretamente o funcionamento dos rins após o transplante de fígado são fundamentais. Este estudo que o Sr (a) está sendo convidado a participar busca justamente definir os fatores associados à piora dos rins e avaliar os exames disponíveis para sua detecção (exames de sangue, determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA e de elastografia renal). A elastografia pode trazer importantes informações sobre o grau de fibrose dos rins, e por não ser invasiva, poderia ser repetida várias vezes ao longo do tratamento, se for necessário, para avaliar se a doença renal estaria progredindo. No Brasil, essa tecnologia é muito cara e não coberta pelo SUS ou pelos convênios ou planos de saúde e por isso pouco utilizada na rede pública. O paciente que concordar em participar do estudo se beneficia do resultado do exame, melhorando a qualidade do seu acompanhamento médico, além de contribuir para o melhor entendimento científico da doença que apresenta e para o desenvolvimento de futuros tratamentos de outras pessoas.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Independentemente da participação no estudo, o paciente terá todo o atendimento voltado para o diagnóstico e tratamento do fígado e suas complicações, do mesmo modo que os demais pacientes atendidos na instituição. A possibilidade da realização da determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA e de elastografia renal poderá proporcionar a identificação mais adequada da doença dos rins e dos seus riscos. Na instituição, os métodos que utilizamos de rotina na avaliação dos rins são os exames de sangue, exames de urina, ultrassom de rins e determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA.

7 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas

O principal investigador é o Dr. *Daniel Ferraz de Campos Mazo*, que pode ser encontrado no endereço: *Serviço de Gastroenterologia Clínica. Instituto Central, 9º andar, sala 9117. Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar 255, São Paulo. Telefone(s) 2661-6447.*

Se o Sr (a) 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.: 2661-6442 ramais 16, 17 ou 18. E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – 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

O paciente terá o direito de solicitar esclarecimentos a qualquer momento, dirigindo suas dúvidas a qualquer um dos investigadores a qualquer momento. Essas informações incluem, porém não se limitam, à indicação dos procedimentos, benefícios e riscos. O paciente é livre para decidir se quer participar ou não desse estudo, tendo o direito de solicitar esclarecimentos em qualquer fase da pesquisa. O paciente não está obrigado a nenhum compromisso, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isso implique qualquer tipo de prejuízo em relação ao tratamento que recebe ou receberá na instituição, ficando claro e garantido que terá direito a receber o mesmo tratamento dispensado aos demais pacientes do Hospital das Clínicas. Os pesquisadores se comprometem a tratar no complexo HCFMUSP quaisquer danos à saúde decorrentes direta ou indiretamente da pesquisa, inclusive aqueles surgidos em situação de emergência.

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente

Os dados obtidos no presente estudo serão tratados de forma anônima e somente os investigadores do estudo terão acesso a esses dados, que serão mantidos de forma estritamente confidencial. Fica assegurado o direito à confidencialidade, sigilo e privacidade do paciente, conforme preceitua o código de ética médica.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

O direito é assegurado em todas as etapas do projeto.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa

Fica assegurado ao paciente demandar por indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, conforme as leis do país. A aceitação em participar do estudo não implica renúncia a esse direito.

12 – Armazenamento de amostras em biorrepositório

Não será necessária coleta de amostras ou seu armazenamento. 5

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado ou os dados obtidos em outras pesquisas científicas?

() SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização futura para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Correlação entre métodos na avaliação da disfunção renal em pacientes transplantados hepáticos”. Eu discuti com o Dr. *Daniel Ferraz de Campos Mazo* sobre a minha decisão em participar nesse 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 Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

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 Data ____ / ____ / ____

Anexo C - Parecer consubstanciado do CEP



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CORRELAÇÃO ENTRE MÉTODOS NA AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO RENAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS

Pesquisador Responsável: Daniel Ferraz de Campos Mazo **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Mariana Poltronieri Pacheco **CAAE:** 49558415.7.0000.0068

Co-autores: Alberto Queiroz Farias, Marcelo Tatit Sapienza, Denise Cerqueira Paranaguá-Vezozzo, Heitor Naoki Sado, Roque Gabriel Rezende de Lima, Mario Guimarães Pessoa, Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira, Flair José Carrilho, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13872

Número do Parecer: 1.308.694

Data da Relatoria: 04/11/2015

Apresentação do Projeto: A maioria dos pacientes que sobrevivem os primeiros seis meses pós-transplante hepático desenvolvem Doença Renal Crônica (DRC), por isso, é preciso aprimorar meios de identificar os pacientes de risco a fim de desenvolver estratégias preventivas. Trata-se de estudo transversal em pacientes submetidos a transplante hepático no HCFMUSP. Serão excluídos os que tinham doença renal crônica documentada prévia ao transplante hepático e os submetidos a transplante duplo fígado-rim. Como os métodos utilizados na prática clínica para avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) não apresentam acurácia satisfatória, quando comparados ao exame de depuração da inulina plasmática. Este não é parte da rotina clínica por ser oneroso. Os trabalhos têm mostrado que a depuração renal de 51Cr-EDTA apresenta boa correlação com a depuração de inulina, mas estudos na população de transplantados de fígado são escassos na literatura. Também a comparação da TFG pela depuração renal de 51Cr-EDTA com a medida da creatinina plasmática e fórmulas como Cockcroft-Gault e MDRD podem trazer informações importantes no seguimento dos transplantados. O aumento da rigidez do órgão é mensurável pela elastografia por ARFI, entretanto, não existem trabalhos sobre o papel do ARFI na avaliação da rigidez dos rins nativos de pacientes transplantados de fígado, tampouco sua correlação com a depuração renal de 51Cr-EDTA ou outros métodos de avaliação da TFG nestes casos. O presente estudo pretende contribuir para complementar estas lacunas da produção científica e aprimorar a clínica do transplante hepático.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a função renal dos pacientes submetidos a transplante hepático no HCFMUSP através de diferentes métodos disponíveis (dosagem de creatinina plasmática, fórmula de Cockcroft-Gault e MDRD) em comparação com a depuração renal de 51Cr-EDTA.

Analisar o grau de rigidez renal (fibrose) através da elastografia por ARFI e sua correlação com a TFG avaliada por diversos métodos.

Analisar a prevalência da DRC após o transplante hepático e os fatores de risco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A pendência dizia respeito ao Exame de determinação do ritmo de filtração glomerular com 51Cr-EDTA, devido ao radiofármaco administrado. Os

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5ª andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

pesquisadores esclareceram que não é preciso isolamento do participantes pela radiação. Assim, parece satisfatório o balanço de riscos e benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa relevante. Cronograma foi atualizado, indicando que o trabalho de campo ainda não foi iniciado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Termos adequados.

Recomendações: Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Pendências atendidas.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 04 de Novembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

8 REFERÊNCIAS

1. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplantation recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012 Nov;18(11):1290-301.
2. Hughes CB, Humar A. Liver transplantation: current and future. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Jan;46(1):2-8.
3. Durand F. How to improve long-term outcome after liver transplantation? *Liver Int.* 2018;38(Suppl 1):134-8.
4. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2138-54.
5. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *NEJM.* 2003;349(10):931-40.
6. Nevens F, Pirenne J. Renal disease in the allograft recipient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46-47:101690.
7. Bahirwani R, Reddy KR. Outcomes after Liver Transplantation: Chronic Kidney Disease. *Liver Transpl.* 2009;15(suppl 2):S70-4.

8. VanWagner LB, Holl JL, Montag S, Gregory D, Connolly S, Kosirog M et al. Blood pressure control according to clinical practice guidelines is associated with decreased mortality and cardiovascular events among liver transplantation recipients. *Am J Transplantation*. 2020;20(3):797-807.
9. Allen MA, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic Kidney Disease and Associated Mortality after Liver Transplantation: a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2014;61(2):286-92.
10. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS. et al. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Renal Insufficiency in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(11):S1-34.
11. Herrero JI, Cuervas-Mons V, Gómez-Bravo MA, Fabregat J, Otero A, Bilbao I et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease after a liver transplantation: a prospective, real-life, observational, two-year multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(9):538-43.
12. Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol*. 2020;73(5):1092-9.

13. Khatua CR, Sahu SK, Barik RK, Pradhan S, Panigrahi S, Mishra D et al. Validation of International Club of Ascites subclassification of stage 1 acute kidney injury in chronic liver disease. *JGH Open*. 2019;3(4):290-4.
14. Vaz NF, da Cunha VNR, Cunha-Silva M, Seva-Pereira T, de Souza Almeida JR, Mazo D. Evolution of diagnostic criteria for acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis: A prospective study in a tertiary university hospital. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):551-63.
15. Patidar KR, Shamseddeen H, Xu C, Ghabril MS, Nephew LD, Desai AP et al. Hospital-Acquired Versus Community-Acquired Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1505-12.
16. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. 2006;65(1):28-33.
17. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Semin Liver Dis*. 2018;38(3):230-41.
18. Nevens F, Pirenne J. Role of Immunosuppression in causing renal failure after liver transplantation. In: *EASL Postgraduate Course: Transplantation & the Liver*, 2013 Apr 24-25; Amsterdam:94-99.

19. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-22.
20. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 13; 4(1):23. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):33.
21. Solé C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.* 2019;39(7):1246-55.
22. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1360-8.
23. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016;63(3):983-92.

24. Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, Jovani M, Goldin AH, Schulman AR et al. Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD005162.
25. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Shasthry SM, Kumar G et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology.* 2020;71(2):600-10.
26. Linhares FS, Costa JG, Cunha-Silva M, Seva-Pereira T, Farias AQ, Carrilho FJ et al. Continuous infusion of terlipressin for hepatorenal syndrome therapy: evaluation of efficacy and safety in real-life setting. *J Hepatol.* 2020;73:S734-5.
27. Moore K, Jamil K, Verleger K, Luo L, Kebede N, Heisen M et al. Real-world treatment patterns and outcomes using terlipressin in 203 patients with the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):351-8.
28. Piano S, Gambino C, Vettore E, Calvino V, Tonon M, Boccagni P et al. Response to Terlipressin and Albumin Is Associated With Improved Liver Transplant Outcomes in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Hepatology.* 2021;73(5):1909-19.

29. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl.* 2011;n17(11):1328-32.
30. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(3):300-7.
31. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* 2012;18(5):539-48.
32. Kurzhausen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J Nephrol.* 2020;33(6):1171-87.
33. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol.* 2020;72(6):1132-9.
34. Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol.* 2020;72(6):1043-5.
35. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(6):2064-77.

36. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(4):809-24.
37. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59(6):2188-95.
38. Sayiner M, Younossi ZM. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Becoming a Top Indication for Liver Transplantation Worldwide. *Liver Transpl.* 2019;25(1):10-11.
39. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-22.
40. Calzadilla-Bertot L, Jeffrey GP, Jacques B, McCaughan G, Crawford M, Angus P et al. Increasing Incidence of Nonalcoholic Steatohepatitis as an Indication for Liver Transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transpl.* 2019;25(1):25-34.
41. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M et al. A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(5):443-52.

42. Burra P, Becchetti C and Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep.* 2020;2(6):100192.
43. Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E et al. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. *Liver Int.* 2014;34(8):1259-66.
44. Sethi A, Estrella MM, Ugarte R, Atta MG. Kidney function and mortality post-liver transplant in the Model for End-Stage Liver Disease era. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:139-144.
45. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Merion RM. Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2372-8.
46. Bittermann T, Hubbard RA, Lewis JD, Goldberg DS. The proportion of Model for End-stage Liver Disease Sodium score attributable to creatinine independently predicts post-transplant survival and renal complications. *Clin Transplant.* 2020;34(3):e13817.
47. Biancofiore G and Davis CL. Renal dysfunction in the perioperative liver transplantation period. *Curr Opin Organ Transplantation.* 2008;13(3):291-7.
48. Caragata R, Wyssusek KH and Kruger P. Acute kidney injury following liver transplantation: a systematic review of published predictive models. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(2):251-61.

49. Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J. Hepatic ischemia/reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2017;23(5):634-44.
50. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;60(6):1180-6.
51. Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol.* 2006;65(2):103-12.
52. 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):161-9.
53. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int.* 2019;39(5):788-801.
54. Tokodai K, Lannsjö C, Kjaernet F, Romano A, Januszkiewicz A, Ericzon BG et al. Association of post-reperfusion syndrome and ischemia-reperfusion injury with acute kidney injury after liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020;64(6):742-50.

55. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol.* 2011;54(5):1041-54.
56. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int.* 2013;33(5):656-65.
57. Iglesias J, Frank E, Mehandru S, Davis JM, Levie JS. Predictors of renal recovery in patients with pre-orthotopic liver transplantation (OLT) renal dysfunction. *BMC Nephrol.* 2013;14:147.
58. Lin YH, Lin CC, Wang CC, Wang SH, Liu YW, Yong CC et al. The 4-Week Serum Creatinine Level Predicts Long-Term Renal Dysfunction After Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proc.* 2012;44(3):772-5.
59. Ye L, Zhang Y, Tang H, Yao J, Wang G, Yang Y et al. Prediction of chronic kidney disease progression used by calcineurin inhibitor concentration and estimated glomerular filtration rate early after liver transplantation. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(10):1387-94.
60. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation.* 2001;72(12):1934-39.
61. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46-47:101681.

62. Gijzen VM, Madadi P, Dube MP, Hesselink DA, Koren G, de Wildt SN. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review. *Ann Transplant.* 2012;17(2):111-21.
63. Karam S, Wali RK. Current State of Immunosuppression: Past, Present, and Future. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2015;25(2):113-34.
64. Gitto S, Falcini M, Marra F. Metabolic Disorders After Liver Transplantation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(2):65-9.
65. Sharma P, Arora A. Approach to prevention of non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:51.
66. Gill MG, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168-81.
67. Weismuller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H et al. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(5):519-28.
68. Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):504.

69. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020;72:9-14.
70. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *NEJM.* 2006;354(23):2473-83.
71. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
72. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
73. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.
74. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term Management of the Successful Adult Liver Transplantation: 2012 Practice Guideline by the American Association of the Study of Liver Disease and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3-26.

75. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
76. Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, Sharma P, Fung J, Wiseman A et al. Protecting the Kidney in Liver Transplant Recipients: Practice-Based Recommendations From the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplantation.* 2016;16(9):2532-44.
77. Millson C, Considine A, Cramp ME, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(5):385-96.
78. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47(1):312-8.
79. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411-24.
80. Medeiros FSR, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MHM, Lemos FBC. et al. Validation of plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA in adult transplantation recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009;22(3):323-31.

81. Berding G, Geisler S, Melter M, Marquardt P, Lühr A, Scheller F et al. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using ⁵¹Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant.* 2010;14(6):786-95.
82. Larsson JS, Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Renal function and oxygenation are impaired early after liver transplantation despite hyperdynamic systemic circulation. *Crit Care.* 2017;21(1):87.
83. Kivelä JM, Lempinen M, Holmberg C, Jalanko H, Pakarinen MP, Isoniemi H et al. Renal function after combined liver-kidney transplantation: A longitudinal study of pediatric and adult patients. *Pediatr Transplant.* 2019;23(4):e13400.
84. Åberg F, Berntsson J, Herlenius G, Castedal M, Bennet W. Everolimus and long-term decline in renal function after liver transplantation: real-life experience with measured GFR. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(6):718-24.
85. Yeung ACY, Morozov A, Robertson FP, Fuller B, Davidson BR. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Acute Kidney Injury following Orthotopic Liver Transplantation: a systematic review. *Int J Surg.* 2018;59:48-54.

86. Tsuchimoto A, Shinke H, Uesugi M, Kikuchi M, Hashimoto E, Sato T et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Useful Biomarker for Tacrolimus-Induced Acute Kidney Injury in Liver Transplantation Patients. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110527.
87. Lima C, de Paiva Haddad LB, de Melo PDV, Malbouisson LM, do Carmo LPF, D'Albuquerque LAC. et al. Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):367.
88. Robertson FP, Yeung AC, Male V, Rahman S, Mallett S, Fuller BJ et al. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalins (NGALs) predict acute kidney injury post liver transplant. *HPB (Oxford)*. 2019;21(4):473-81.
89. Yoon KC, Lee KW, Oh SC, Kim H, Kim HS, Hong SK et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for Renal Injury in Liver Transplant Recipients Using Calcineurin Inhibitors. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3667-72.
90. Tsai KF, Li LC, Hsu CN, Lin CC, Lin YH, Cheng YF et al. Effects of Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus or Everolimus on Renal Function and Possible Mechanisms in Liver Transplant Recipients. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(3):326-34.

91. Fukuda M, Suetsugu K, Tajima S, Katsube Y, Watanabe H, Harada N et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Not Associated with Tacrolimus-Induced Acute Kidney Injury in Liver Transplant Patients Who Received Mycophenolate Mofetil with Delayed Introduction of Tacrolimus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3103.
92. Lewandowska L, Małyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska JJ. Urinary and Serum Biomarkers for Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2019;24:291-7.
93. Buturović-Ponikvar J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol.* 2003;46(2):115-22.
94. Siddappa JK, Singla S, Al Ameen M, Rakshith SC, Kumar N. Correlation of ultrasonographic parameters with serum creatinine in chronic kidney disease. *J Clin Imaging Sci.* 2013;3:28.
95. Araújo NC, Rebelo MAP, da Silveira LR, Suassuna JHR. Sonographically determined kidney measurements are better able to predict histological changes and a low CKD-EPI eGFR when weighted towards cortical echogenicity. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):123.
96. Caroli A, Schneider M, Friedli I, Ljimini A, De Seigneux S, Boor P et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl 2):ii29-40.

97. Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R et al. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(49):e22445.
98. Guo L-H, Xu H-X, Fu H-J, Peng A, Zhang Y-F, Liu L-N. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Noninvasive Evaluation of Renal Parenchyma Elasticity: Preliminary Findings. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68925.
99. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(4):546-58.
100. Paranaguá-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DF, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017;9(8):436-42.
101. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics*. 2017;72(9): 516-25.

102. Bekci T, Bilgici MC, Tekcan D, Ulus Y, Akyuz B. Quantitative Assessment of Muscular Stiffness in Children With Chronic Kidney Disease Using Acoustic Radiation Force Impulse Ultrasound Elastography. *Ultrasound Q.* 2019;37(1):63-7.
103. Alan B, Utangaç M, Göya C, Dağgüllü M. Role of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography in Determination of Severity of Benign Prostate Hyperplasia. *Med Sci Monit.* 2016;22:4523-8.
104. Zhang S, Wan J, Liu H, Yao M, Xiang L, Fang Y et al. Value of conventional ultrasound, ultrasound elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse elastography for prediction of malignancy in breast lesions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;74(3):241-53.
105. Wang L. Applications of acoustic radiation force impulse quantification in chronic kidney disease: a review. *Ultrasonography.* 2016;35(4):302-8.
106. Zaffanello M, Piacentini G, Bruno C, Brugnara M, Fanos V. Renal Elasticity Quantification by Acoustic Radiation Force Impulse Applied to the Evaluation of Kidney Diseases: A Review. *J Invest Med.* 2015;63(4):605-12.
107. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Schiller A. Relationship between the estimated glomerular filtration rate and kidney shear wave speed values assessed by acoustic radiation force impulse elastography: a pilot study. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):649-54.

108. Grosu I, Bob F, Sporea I, Popescu A, Şirli R, Schiller A. Correlation of Point Shear Wave Velocity and Kidney Function in Chronic Kidney Disease. *J Ultrasound Med* 2018;37(11):2613-20 .
109. Asano K, Ogata A, Tanaja K, Ide Y, Sankod A, Kawakita C et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med*. 2014;33(5):793-801.
110. Hu Q, Wang H-Y, He H-G, Wei H-M, Kang L-K, Qin G-C. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Non-Invasive Assessment of Renal Histopathology in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e115051.
111. Stock KF, Klein BS, Vo Cong MT, Sarkar O, Römisch M, Regenbogen C et al. ARFI based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;46(2-3):139-48.
112. Sommerer C, Scharf M, Seitz C, Millonig G, Seitz HK, Zeier M et al. Assessment of renal allograft fibrosis by transient elastography. *Transpl Int*. 2013;26(5):545-51.
113. Arndt R, Schimidt S, Loddenkemper C, Grünbaum M, Zidek W, van der Giet M et al. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography - a pilot study. *Transpl Int*. 2010;23(9):871-7.

114. Hwang J, Kim HW, Kim PH, Suh CH, Yoon HM. Technical Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Measuring Renal Parenchymal Stiffness. *J Ultrasound Med.* 2021;40(12):2639-53.
115. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplantation recipients. *Liver Transpl.* 2003;9(7):741-7.
116. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
117. Saliba F, Fischer L, de Simone P, Bernhardt P, Bader G, Fung J. Association Between Renal Dysfunction and Major Adverse Cardiac Events After Liver Transplantation: Evidence from an International Randomized Trial of Everolimus-Based Immunosuppression. *Ann Transplantation.* 2018;23:751-7.
118. Jones- Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):268-75.

119. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1109-14.
120. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl.* 2015;21(7):889-96.
121. Charlton M, Rinella M, Patel D, McCague K, Heimbach J, Watt K. Everolimus Is Associated With Less Weight Gain Than Tacrolimus 2 Years After Liver Transplantation: Results of a Randomized Multicenter Study. *Transplantation.* 2017;101(12):2873-82.
122. Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Nagasaka T, Takaki A, Matsuda H et al. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl Int.* 2013;26(8):842-52.
123. Klintmalm GB, Feng S, Lake JR, Vargas HE, Wekerle T, Agnes S et al. Belatacept-based immunosuppression in de novo liver transplant recipients: 1-year experience from a phase II randomized study. *Am J Transplant.* 2014;14(8):1817-27.
124. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M et al. Evaluation of renal function in liver transplantation recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl.* 2005;11:1064-72.

125. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G et al. Reduced dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplantation*. 2011;11:965-76.
126. De Simone P, Faggioli S, Cescon M, De Carlis L, Tisone G, Volpes R et al. Use of Everolimus in Liver Transplantation: Recommendations From a Working Group. *Transplantation*. 2017;101(2):239-51.
127. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar H, Neuhaus P, Schemmer P et al.. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineur inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am J Transplantation*. 2012;12:1855-65.
128. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S et al. Renal function at two years in liver transplantation patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplantation*. 2013;13:1734-45.
129. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplantation*. 2014;14(3):701-10.

130. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplantation*. 2016;30(6):741-8.
131. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E et al. Sirolimus Liver Conversion Trial Study Group. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplantation*. 2012;12(3):694-705.
132. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplantation*. 2014;14(2):356-66.
133. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Dec;12(12):1755-60.
134. Kornberg A, Küpper B, Thrum K, Krause B, Büchler P, Kornberg J et al. Sustained renal response to mycophenolate mofetil and CNi taper promotes survival in liver transplantation patients with CNi-related renal dysfunction. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):244-51.

135. Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T et al. Calcineurin Inhibitor Sparing With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trial. *Am J Transplantation*. 2012;12(10):2601-7.
136. Beckebaum S, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner FH, Gerken G, Paul A et al. Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplantation patients: clinical results of a prospective randomized study. *Transplantation Proc*. 2009;41(6):2567-9.
137. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplantation*. 2012;12(11):3008-20.
138. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplantation recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1262-9.
139. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, Conti F, Radenne S, Neau-Cransac M et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplantation patients: a multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl*. 2011;17(8):905-13.

140. Bilbao I, Salcedo M, Angel Gómez M, Jimenez C, Castroagudín J, Fabregat J et al. Renal function improvement in liver transplantation recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl.* 2015;21(8):1056-65.
141. Castroagudín JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tomé S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplantation recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1792-7.
142. Saliba F, Dharancy S, Salamé E, Conti F, Eyraud D, Radenne S et al. Time to Conversion to an Everolimus-Based Regimen: Renal Outcomes in Liver Transplant Recipients From the EVEROLIVER Registry. *Liver Transpl.* 2020;26(11):1465-76.
143. Viklicky O, Slatinska J, Novotny M, Hrubá P. Developments in immunosuppression. *Curr Opin Organ Transplantation.* 2021;26(1):91-6.
144. Cordoba F, Wiczorek G, Audet M, Roth L, Schneider MA, Kunkler A et al. A novel, blocking Fc-silent anti-CD40 monoclonal antibody prolongs non-human primate renal allograft survival in the absence of B cell depletion. *Am J Transplantation.* 2015;15:2825-36.
145. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Chronic kidney disease after liver transplantation: Recent evidence. *Int J Artif Organs.* 2010;33(11):803-11.

146. Demirci G, Becker T, Nyibata M, Lueck R, Bektas H, Lehner F et al. Results of combined and sequential liver-kidney transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:1067-78.
147. Ministério da Saúde, Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, Brasil.
148. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, ed. The liver and portal hypertension. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1964:50.
149. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, TerBorg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-71.
150. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Calculadoras Nefrológicas. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>. Acesso em: 26 out. 2021.
151. Landis JR, Koch GC. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
152. Mukaka M. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawai Medical Journal.* 2012;24:69-71.
153. Rasaei N, Malekmakan L, Mashayekh M. Chronic Kidney Disease Following Liver Transplant: Associated Outcomes and Predictors. *Exp Clin Transplant.* 2022;2:93-103.

154. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2630-6.
155. Mariante-Neto G, Marroni CP, Fleck Junior AM, Marroni, CA et al. Impact of creatinine values on MELD scores for liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):434-9.
156. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Nogueira TA, Gómez A et al. The effect of sex inequality on solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2023;109:58-67.
157. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver transplantation in Brazil. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1254-58.
158. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS et al. Liver transplantation: history, results and perspectives. *Einstein*. 2015;13(1):149-52.
159. Minjares RO, Martin P, Carrion A. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2022;26:323-40.
160. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):50-60.
161. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FM, Pompilio CE, D’Albuquerque LA 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.

162. Bredt LC, Peres LAB, Risso M, Barros LCAL. Risk factors and prediction of acute kidney injury after liver transplantation: Logistic regression and artificial neural network approaches. *World J Hepatol.* 2022;14(3):570-82.
163. Kim D-G, Hwang S, Kim, JMM Ryu JH, You YK et al. Non-Renal Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Liver Recipients with Functionally Intact Kidneys at 1 Month. *J Clin Med.* 2022;11(14):4203.
164. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M et al. Female liver transplant recipients with the same GFR as male recipients have lower MELD scores--a systematic bias. *Am J Transplant.* 2007;7(3):685-92.
165. Wood NL, VanDerwerken D, Segev DL, Gentry SE. Correcting the sex disparity in MELD-Na. *Am J Transplant.* 2021;21(10):3296-3304.
166. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.049, de 9 de agosto de 2019, Brasil.
167. Iglesias J, Frank E, Mehandru S, Davis JM, Levine JS. Predictors of renal recovery in patients with pre-orthotopic liver transplant (OLT) renal dysfunction. *BMC Nephrology.* 2013;14:147.
168. Gojowy D, Kubis P, Gorecka M, Karkoszka H, Wiecek A, Adamczak M. Chronic Kidney Disease in Patients After Liver Transplantation: A Long-Term Retrospective Analysis From 1 Transplantation Center. *Transplant Proc.* 2020;52(8):2492-6.

169. Carrillo-Fernández C, Li Y, Ventura-Cots M, Argemi J, Dai D et al. Poor Outcomes of Patients With NAFLD and Moderate Renal Dysfunction or Short-Term Dialysis Receiving a Liver Transplant Alone. *Transpl Int*. 2022;35:10443.
170. Charlton M, Levitsky J, Agel B, O'Gra J, Heminbach J et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;102(5):727-43.
171. Nishi H, Shibagaki Y, Kido R, Tamura S, Nangaku M, Sugawara Y et al. Chronic renal outcome after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(1):90-7.
172. Kamei H, Onishi Y, Nakamura T, Ishigami M, Hamajima N. Role of cytokine gene polymorphisms in acute and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hepatol Int*. 2016;10(4):665-72.
173. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(8):161-5.
174. Boin IFSF, de Ataide EC, Dias EPO, Stucchi RSB, Seva-Pereira T et al. Can Pre-Liver Transplantation Renal Insufficiency Using a Creatinine Clearance Calculator Predict Long-Term Survival? *Transplantation Proceeding*. 2012;44:2452-4.

175. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):1007-18.
176. Tinti F, Lai S, Umbro I, Mordenti M, Barile S et al. Chronic Kidney Disease–Epidemiology Formula and Model for End-Stage Liver Disease Score in the Assessment of Renal Function in Candidates for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2010;42:1229-32.
177. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):736-49.
178. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, Zeyfang A, Holl RW. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017 Sep;31(9):1376-83.
179. Ramachandran J, Juneja R, John, L Dutta AK, Chen JW et al. Chronic kidney disease following liver transplantation: a South Australian experience. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3644-6.
180. Lee JP; Heo, NJ, Joo KW, Yi NJ, Suh K-S, Moon KC et al Yon Su Kim. Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2772-85.

181. Lee C-Y, Wu M-Y, Chan H-C, Chen T-T, Hsu L-Y et al. The Influence of Diabetes Mellitus on the Risks of End-Stage Kidney Disease and Mortality After Liver Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10023.
182. Silbiger SR, Neugartan J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther.* 2003;10(1):3-14.
183. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1282-9.
184. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestation of Chronic HCV infection. *NEJM.* 2021;384(11):1038-52.
185. Lucey, MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, Granger D, Holt C et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1111-9.
186. Pérez- Jiménez M, González-Grande R, Guzmán EO, Trillo VA, López JMR. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6416-23.
187. Molnar MZ, Joglekar K, Jiang Y, Cholankeril G, Abdul MKM et al. Association of Pretransplant Renal Function With Liver Graft and Patient Survival After Liver Transplantation in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Liver Transpl.* 2019;25(3):399-410.

-
188. Singal KS, Hasanin M, Kaif M, Weisner R, Kuo Y-F. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Growing Indication for Simultaneous Liver Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation*. 2016;100(3):607-12.
189. Corrêa JRM, Rocha FD, Peres AA, Gonçalves LF, Manfro RC. Long term effect of hepatitis B and C virus infection on the survival of kidney transplant patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):389-94.
190. Behzad-Behbahani A, Mojiri A, Tabei SZ, Farhadi-Andarabi A, Pouransari R et al Outcome of hepatitis B and C virus infection on graft function after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3045-7.
191. Thongprayoon C, Kaewput W, Sharma K, Wijarnpreecha K, Leeaphorn N et al. Outcomes of kidney transplantation in patients with hepatitis B virus infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*. 2018;10(2):337-46.
192. Martinelli J, Habes D, Majed L, Guettir C, Gonzalès E et al. Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1680-9.
193. Lund LK, Grabhorn EF, Rütther D, Buchholz A, Lang M et al. Long-term Outcome of Pediatric Liver Transplant Recipients Who Have Reached Adulthood: A Single-center Experience. *Transplantation*. 2023;e004556.


194. Boudville, N, Salama M, Jeffrey GP, Ferrari P. The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2926-30.
195. Huang S-HS, Macnab JJ, Sontrop JM, Filler G, Gallo K et al. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. *Translational Research*. 2011;157(6):357-67.
196. Maroto A, Ginès A, Saló J, Clària J, Ginès P, Anibarro L et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*. 1994;20(4 Pt 1):839-44.
197. Ide R, Ohira M, Imaoka Y, Sato K, Kuroda S et al. Impact of Abdominal Aortic Calcification on Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Transplant Proc*. 2023;S0041-1345(23):136-7.
198. Ge X-Y, Lan Z-K, Lan Q-Q, Lin H-S, Wang G-D et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-based multimodal radiomics modeling for fibrosis detection in chronic kidney disease. *Eur Radiol*. 2023;33(4):2386-2398.
199. Cè M, Felisaz PF, Ali M, Sartò GVR, Cellina M. Ultrasound elastography in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Med Ultrason (2001)*. 2023 Apr 25.


200. Wu J, Li G, Liu J, Sun W, Liu J, Zou G et al. Utility of shear wave-based ultrasound elastography in chronic kidney disease and related pathological quantitative analysis. *Eur Radiol*. 2023 Feb 27.
201. Chauveau B, Merville P, Soulabaille B, Taton B, Kaminski H, Visentin J et al. Magnetic Resonance Elastography as Surrogate Marker of Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Kidney 360*. 2022;3(11):1924-33.
202. Maralescu F-M, Bende F, Sporea I, Popescu A, Sirli R Aet al. Non-Invasive Evaluation of Kidney Elasticity and Viscosity in a Healthy Cohort. *Biomedicines*. 2022;10:2859.
203. Bob F, Grosu I, Sporea I, Bota S, Popescu A et al. Ultrasound-based shearwave elastography in the assessment of patients with diabetic kidney disease. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(10):2159-66.
204. Li H, Men D, Jia M, Wang Z, Xiao W, Xue J et al. Quantitative evaluation of renal tissue changes in patients with liver cirrhosis by shear wave elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2023;48(6):2085-90.
205. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu OS, Dietrich CF, Cantisani V el a. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med*. 2019;40(4):425-53.

206. Lim WTH, Ooj EH, Foo JJ, Ng KH, Wong JHD et al. Shear Wave Elastography: A Review on the Confounding Factors and Their Potential Mitigation in Detecting Chronic Kidney Disease. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(8):2033-47.
207. Gómez-Bravo M, Castillo MP, Navasa M, Sánchez-Antolín G, Lladó L et al. Effects of everolimus plus minimized tacrolimus on kidney function in liver transplantation: REDUCE, a prospective, randomized controlled study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(6):335-42.
208. Nashan B, Schemmer P, Braun F, Schilitt HJ, Pascher A et al. Early Everolimus-Facilitated Reduced Tacrolimus in Liver Transplantation: Results From the Randomized HEPHAISTOS Trial. *Liver Transpl.* 2022;28(6):998-1010.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo Publicado


 National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
[Log in](#)



Search

Advanced Create alert Create RSS
User Guide

Found 1 result for PMID: 35126839

Save
Email
Send to
Display options 

[Review](#) > [World J Hepatol.](#) 2022 Jan 27;14(1):45-61. doi: 10.4254/wjh.v14.i1.45.

Current aspects of renal dysfunction after liver transplantation

Mariana P Pacheco ¹, Luiz Augusto Carneiro-D'Albuquerque ², Daniel F Mazo ¹

Affiliations [+](#) [expand](#)

PMID: 35126839 PMCID: PMC8790396 DOI: 10.4254/wjh.v14.i1.45

[Free PMC article](#)

Abstract

The development of chronic kidney disease (CKD) after liver transplantation (LT) exerts a severe effect on the survival of patients. The widespread adoption of the model for end-stage liver disease score strongly impacted CKD incidence after the procedure, as several patients are transplanted with previously deteriorated renal function. Due to its multifactorial nature, encompassing pre-transplantation conditions, perioperative events, and nephrotoxic immunosuppressor therapies, the accurate identification of patients under risk of renal disease, and the implementation of preventive approaches, are extremely important. Methods for the evaluation of renal function in this setting range from formulas that estimate the glomerular filtration rate, to non-invasive markers, although no option has yet proved efficient in early detection of kidney injury. Considering the nephrotoxicity of calcineurin inhibitors (CNI) as a factor of utmost importance after LT, early nephroprotective strategies are highly recommended. They are based mainly on delaying the application of CNI during the immediate postoperative-period, reducing their dosage, and associating them with other less nephrotoxic drugs, such as mycophenolate mofetil and everolimus. This review provides a critical assessment of the causes of renal dysfunction after LT, the methods of its evaluation, and the interventions aimed at preserving renal function early and belatedly after LT.

Keywords: Acute kidney injury; Calcineurin inhibitor; Chronic kidney disease; Everolimus; Liver transplantation; Mycophenolic acid.

©The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

FULL TEXT LINKS

Free BPG Article

FREE Full text
PMC

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE





PAGE NAVIGATION

- < Title & authors
- Abstract
- Conflict of interest statement
- Figures
- Similar articles
- References
- Publication types