



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS AGOSTINI

**PRINCIPAIS FATORES E ÍNDICES PREDITIVOS DE
REINTUBAÇÃO E MORTALIDADE APÓS TRANSPLANTE
DE FÍGADO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

***MAIN PREDICTIVE FACTORS AND INDEXES OF
REINTUBATION AND MORTALITY AFTER LIVER
TRANSPLANTATION IN INTENSIVE CARE UNIT***

CAMPINAS

2020

ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS AGOSTINI

**PRINCIPAIS FATORES E ÍNDICES PREDITIVOS DE
REINTUBAÇÃO E MORTALIDADE APÓS TRANSPLANTE
DE FÍGADO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

***MAIN PREDICTIVE FACTORS AND INDICES OF
REINTUBATION AND MORTALITY AFTER LIVER
TRANSPLANTATION IN THE INTENSIVE CARE UNIT***

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

ORIENTADOR: PROF. DR LUIZ CLÁUDIO MARTINS

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. LUCIANA CASTILHO DE FIGUÊIREDO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO

FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS AGOSTINI, E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS E CO-ORIENTADA PELA PROFA. DRA. LUCIANA CASTILHO DE FIGUEIREDO

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

An58p Anjos, Ana Paula Ragonete dos, 1985-
Principais fatores e índices preditivos de reintubação e mortalidade após o transplante de fígado na unidade de terapia intensiva / Ana Paula Ragonete dos Anjos Agostini. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luiz Cláudio Martins.

Coorientador: Luciana Castilho de Figueiredo.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de fígado. 2. Reintubação. 3. Mortalidade. I. Martins, Luiz Cláudio, 1964-. II. Figueiredo, Luciana Castilho de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Main factors and predictive indexes of reitubation and mortality after liver transplantation in intensive care unit

Palavras-chave em inglês:

Liver transplantation

Reintubation

Mortality

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Luiz Cláudio Martins [Orientador]

Carolina Kosour

Marcelo Velloso

Adriane Maira Delicio Abati

Daniela Miti Lemos Tsukumo

Data de defesa: 27-10-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-3744-4433>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7018886790570983>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS AGOSTINI

ORIENTADOR: PROF DR LUIZ CLÁUDIO MARTINS

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA LUCIANA CASTILHO DE FIGUEIREDO

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS**
 - 2. PROFA. DRA. CAROLINA KOSOUR**
 - 3. PROF. DR. MARCELO VELLOSO**
 - 4. PROFA. DRA. ADRIANE MAIRA DELICIO ABATI**
 - 5. PROF. DRA. DANIELA MITI TSUKUMO SEIXAS**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 27/10/2020

DEDICATÓRIA

“Com gratidão, dedico este trabalho a Deus. Devo a Ele tudo o que sou.”

Pelo carinho, afeto, dedicação e cuidado que meus pais me deram durante toda a minha existência, dedico esta monografia a eles. Com muita gratidão.

Dedico este trabalho inteiramente aos meus inspiradores professores de orientação e co-orientação Dr Luiz Cláudio Martins e Dra Luciana Castilho de Figueirêdo, os quais me mantiveram focada e na trilha certa para a conclusão satisfatória deste projeto. Grata pela orientação preciosa.

O resultado deste trabalho de pesquisa é totalmente dedicado ao meu marido Mickael pelo apoio incondicional oferecido em todos os aspectos. Muito obrigada pela sua presença em minha vida, meu amor.”

AGRADECIMENTOS

Estes seis anos em que fiz esta pesquisa foram uma árdua jornada de desafio, construção e amadurecimento. Nenhum empreendimento é realizado de forma fácil e sem esforço.

Agradeço, primeiramente, a Deus pela sua benevolência em cuidar da minha saúde física e mental durante os 6 anos de estudos.

A palavra que expressa a admiração, respeito e carinho por meus professores é AGRADECIMENTO. Agradecer pela paciência, pela partilha de conhecimento, pelos ensinamentos para a vida. O professor não somente ensina matérias. O professor disciplina alunos, aconselha, gerencia atividades, planeja o futuro e principalmente é formador de opinião.

Ao professor e orientador Dr. Luiz Cláudio Martins agradeço pelo incentivo, motivação, confiança e aos ensinamentos de forma carinhosa e humana.

A professora e co-orientadora Dra. Luciana Castilho de Figueirêdo agradeço pelos ensinamentos, cumplicidade, carinho, sabedoria, humildade, amizade, pela motivação não monetária para exercer com profissionalismo a docência da melhor forma, por ter compartilhado dos meus melhores e piores momentos durante todo o período.

Manifesto aqui minha gratidão pelos professores, Dra. Ilka de Fatima Santana Boin e Dr. Antônio Luis Eiras Falcão, ao funcionário Amarildo, do Departamento de Pós-graduação Ciências da Cirurgia da FCM/Unicamp, aos fisioterapeutas da UTI adulto do HC, a enfermeira Claudinéia. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca do exame de qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa.

Meus sentimentos de respeito pelos dados dos pacientes contidos no banco de dados.

Por fim, agradeço em especial àqueles que sempre me apoiaram incondicionalmente, que apostaram em mim mais do que ninguém e que seguramente são os que mais compartilham da minha alegria: meus pais, irmã, sobrinhas, marido e meu amado filho.

EPÍGRAFE

“Deixem que o futuro diga a verdade e avalie cada um de acordo com o seu trabalho e realizações. O presente pertence a eles, mas o futuro pelo qual eu sempre trabalhei pertence a mim.”

(Nikola Tesla)

RESUMO

Introdução: Os cuidados primários pós-operatório de transplante de fígado incluem ventilação mecânica e admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). As complicações respiratórias são as maiores causas de mortalidade em torno de 63,6%- 86,7% neste grupo de pacientes.

Objetivos: Analisar os principais fatores preditivos de mortalidade e de reintubação após o transplante de fígado.

Casuística e Métodos: Estudo observacional com utilização do banco de dados da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas da Unicamp (HC-UNICAMP) no período de 2013 a 2018. Criação de uma planilha específica para a coleta das características demográficas (idade, sexo, peso, altura, indicação do transplante de fígado, tipo de cirurgia), índices preditivos utilizados frequentemente na UTI e no transplante como o MELD, CHILD, BAR, APACHE II, SOFA, SAPS 3, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica (VM), necessidade de ventilação mecânica não invasiva, pneumonia associada pela ventilação mecânica (PAV). Análise estatística: teste T para dados paramétricos, Mann Whitney para dados não paramétricos e características da Curva ROC.

Resultados: Dos cinquenta e oito pacientes analisados do trabalho piloto, 25% evoluíram para óbito, em análise multivariada, os índices preditivos de mortalidade foram o APACHE II (OR: 1,1 IC: 1,03-1,17, $p = 0,004$), tempo de ventilação mecânica (OR: 1,02 IC: 1,01-1,04, $p = 0,001$) e reintubação (OR: 9,06 IC: 1,83-44,9, $p = 0,007$). O aumento de uma unidade na probabilidade pelo APACHE II aumenta o risco de óbito em 10,2% e cada hora de VM, aumenta o risco de óbito em 2.6%. A necessidade de reintubação aumenta a chance de óbito em 9 vezes. Duzentos e trinta sete pacientes foram analisados no total do trabalho, sendo 38 (16%) reintubados. Na análise comparativa entre indivíduos reintubados e não reintubados, as variáveis analisadas PAV, óbito, tempo de VM, tempo de UTI, uso de VNI, escore de MELD, SAPS, BAR e necessidade de procedimentos cirúrgicos após o transplante foram diferentes significativamente $p < 0,001$. Na análise de regressão multivariada os fatores preditivos de

reintubação foi PAV (IC:1,04-108,3 OR:10,6 $p= 0,04$) e BAR (IC:1,02-1,36 OR:1,18, $p= 0,02$). As curvas ROC mais elevadas foram escore de MELD, SAPS e BAR pelas intersecções das curvas de sensibilidade e especificidade $\geq 0,70$.

Conclusão: Os principais fatores de predição de mortalidade dos indivíduos na UTI após a transplante de fígado foram o escore APACHE II, tempo de VM prolongado, e a reintubação. A reintubação após o transplante de fígado apresentou como fator de predição o escore BAR, SOFA no 3º dia, SAPS 3 e PAV foram sensíveis em predizer a reintubação neste grupo de paciente.

Descritores: Transplante hepático. Reintubação. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Primary care postoperative for liver transplantation includes the mechanical ventilation and admission to the intensive care unit (ICU). The respiratory complications are the biggest causes of mortality, around 63.6% - 86.7% in this group of patients.

Objectives: To analyze the prevalence and the main predictive factors of mortality and rate of reintubation in patients after liver transplantation.

Methods: Retrospective observational study, using the database of the Intensive Care Unit (ICU) of Hospital das Clinicas da Unicamp (HC-UNICAMP) from 2013 to 2018. Creation of a specific spreadsheet for the collection of demographic characteristics (age, sex, weight, height, indication for liver transplantation, type of surgery), predictive scores frequently used in the ICU and in transplantation such as MELD, CHILD, BAR, APACHE II, SOFA, SAPS 3, length of hospital stay, time on mechanical ventilation (MV), need for non-invasive mechanical ventilation, ventilation-acquired pneumonia (VAP). Statistical analysis: T test and Mann Whitney and characteristics of the ROC curve.

Results: Fifty-eight patients have been analyzed from the pilot study, 25% , in the multivariate regression, the predictive indexes of mortality were the mortality given by APACHE II (OR: 1.1 CI: 1.03-1.17, $p = 0.004$), mechanical ventilation time (OR: 1.02 CI: 1.01-1.04, $p = 0.001$) and reintubation (OR: 9.06 CI: 1.83-44.9, $p = 0.007$). The increase of one unit in APACHE II mortality increases the risk of death by 10.2% and each hour of mechanical ventilation increases the risk of death by 2.6%. Two hundred and thirty seven individuals were analyzed and from these, 38 (16%) were reintubated. The comparative analysis between reintubated and non-reintubated individuals, the variables analyzed VAP, death, MV time, ICU time, NIV use, MELD score, SAPS 3, BAR and SOFA 3 days after LTx were significantly different $p < 0.001$. . In the multivariate regression analysis, the predictors of reintubation after liver transplantation were VAP (CI:1.04-108.3 OR:10.6 $p = 0.04$) and BAR (CI:1.02-1.36 OR:1.18, $p = 0.02$) . The highest ROC curves were SOFA 3rd day, MELD,

SAPS 3 and BAR scores through the intersections of the sensitivity and specificity curves > 0.70.

Conclusion: The main factors for predicting mortality in the ICU after liver transplantation were the APACHE II score, prolonged MV time, and reintubation. The reintubation rate after liver transplantation showed as predictive factors the BAR score, SOFA on the 3rd day, SAPS 3 and VAP.

Keywords: Liver transplantation. Reintubation. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Número anual de transplantes.....	21
Figura 2- Fórmula do cálculo de MELD	28
Figura 3- Fórmula de cálculo do APACHE II.....	34
Figura 4- Fórmula do calculo SAPS 3.....	38
Quadro 1- Variáveis da pontuação do escore de APACHE II	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Variáveis da pontuação do escore de Child-Pugh.....	30
Tabela 2- Variáveis da pontuação do escore SOFA.....	35
Tabela 3- Variáveis e pontuação do escore SAPS 3.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC: Área sob a curva de ROC

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

BAR: *Balance of Risk*

CC: Cirrose criptogênica

CH: Cirrose Hepática

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CHILD: *Child-Pugh-Turcotte*

Cm: centímetro

ERO: Espécies reativas de oxigênio

HVB: Hepatite viral B

HVC: Hepatite viral C

HC-UNICAMP: Hospital das Clínicas da Unicamp

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

IRA: Insuficiência respiratória aguda

Kg: Kilograma

Kg/m²: Kilograma por metro cubico

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*

mg/dl: miligramas por decilitro

NAFLD: esteatose hepática não alcoólica

PAV: Pneumonia associada pela Ventilação Mecânica

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

USP: Universidade de São Paulo

VM: Ventilação Mecânica

h: horas

ROC: *Receiver Operating Characteristic*”

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score-3*

SNC: Sistema Nervoso Central

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

TLx: Transplante de fígado

TX: transplante

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1-Introdução.....	19
2-Revisão de Literatura.....	21
2.1. Principais doenças hepáticas com indicação de transplante	23
2.1.1. Cirrose hepática	23
2.1.2. Carcinoma hepatocelular	24
2.1.3. Cirrose hepática alcoólica.....	24
2.1.4. Cirrose Criptogênica	25
2.1.5. Esteato-hepatite.....	25
2.1.6. Insuficiência hepática aguda.....	26
2.2. Visão Geral dos índices preditivos de prognósticos em transplante de fígado e UTIs.....	26
2.3. Índices preditivos de prognóstico em transplante de fígado.....	28
2.3.1. Escore MELD.....	28
2.3.2. Escore CHILD	29
2.3.3. Escore BAR	30
2.4. Índices preditivos de prognóstico em UTIs	31
2.4.1. Escore APACHE II.....	31
2.4.2. Escore SOFA.....	34
2.4.3. Escore SAPS 3.....	35
2.5. Visão geral da reintubação orotraqueal	36
3. Objetivos	38
Objetivo Principal	38
Objetivo Secundário	38
4. Casuística e Método.....	39
4.1. Desenho e local do estudo.....	39
4.2. Critérios de inclusão.....	39
4.3. Critérios de exclusão.....	39

4.4. Sujeitos	40
4.5. Aspectos éticos	40
4.6. Instrumentos para coleta de dados	40
4.7. Análise estatística	43
5-Resultados	44
5.1. Artigo 1	45
5.2. Artigo 2	50
5.3. Resumo de artigo 3	73
5.4. Resumo de artigo 4	76
6-Discussão	74
7- Conclusão	78
Referência	79
Anexo 1. Comitê de Ética	98
Anexo 2. Ficha de coleta de dados	100
Anexo 3. Licença revista <i>Transplantation Proceedings</i>	102

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática é responsável por grande número de mortes em todo mundo e pode ser considerada importante causa de hospitalização. Em estágios avançados da falência aguda ou crônica do fígado, câncer hepatocelular e algumas doenças metabólicas a única intervenção eficaz que pode aumentar a sobrevida destes indivíduos é o transplante hepático^{1,2}.

Apesar do desenvolvimento técnico, da instrumentação cirúrgica e das melhorias das técnicas cirúrgicas a taxa de mortalidade ainda é alta para os pacientes em fila de espera por transplantes, pois a oferta de órgãos doados é o fator mais determinante para o acesso ao tratamento, devido ao número de candidato ao transplante ser desproporcional a oferta².

O transplante é o tratamento mais indicado no comprometimento grave do fígado, sendo que após o procedimento cirúrgico, os pacientes são transferidos para UTI para a reabilitação. Na UTI são admitidos pacientes das diversas áreas, gerando dificuldade na uniformização dos pacientes sob uma avaliação de prognóstico e evolução³, sendo assim, vários índices preditivos de prognósticos são avaliados e validados em diferentes grupos de pacientes. Apesar dos escores mais utilizados na UTI apresentarem critérios diferentes, eles trazem contribuição significativa para a avaliação e prognóstico não invasivo aos pacientes. Os mais conhecidos são o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e *Simplified Acute Physiology Score-3*(SAPS 3) que analisam variáveis clínicas, fisiológicas e laboratoriais para predizer mortalidade nas primeiras 24 horas após admissão na UTI⁴. O escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) prediz mortalidade dos pacientes através da avaliação das disfunções orgânicas ao longo do processo da doença⁵.

Os escores *Model for End-stage Liver Disease*(MELD), *Child-Pugh-Turcotte* (CHILD) e *Balance of Risk* (BAR) foram criados especificamente para o grupo de pacientes com problemas hepáticos e alocação destes para a lista de espera de transplante⁶⁻⁸.

São várias alterações de trocas gasosas e da mecânica pulmonar que podem ocorrer no pós-operatório de transplante de fígado, os índices citados poderão predizer

estratégia de desmame, extubação orotraqueal, reintubação e mortalidade no período após transplante, da mesma forma que a ventilação mecânica não invasiva é recomendada para diminuir a mortalidade em subgrupos específicos de pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica.

Foram desenvolvidos dois artigos originais a partir desse estudo: “*Mortality Predictors After Liver Transplant in the Intensive Care Unit*” e o segundo artigo: “*Risk factors for reintubation related to non-airway failure after liver transplantation in intensive care unit*”, auxiliaram na construção do referencial teórico da tese e propiciaram a resposta à nossa hipótese de encontrar os principais fatores e índices preditivos de mortalidade e reintubação após o transplante de fígado. O primeiro artigo original publicado na revista *Transplantation Proceedigs* e o segundo artigo original foi enviado e esta sendo analisado pela revista *Progress in transplantation*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

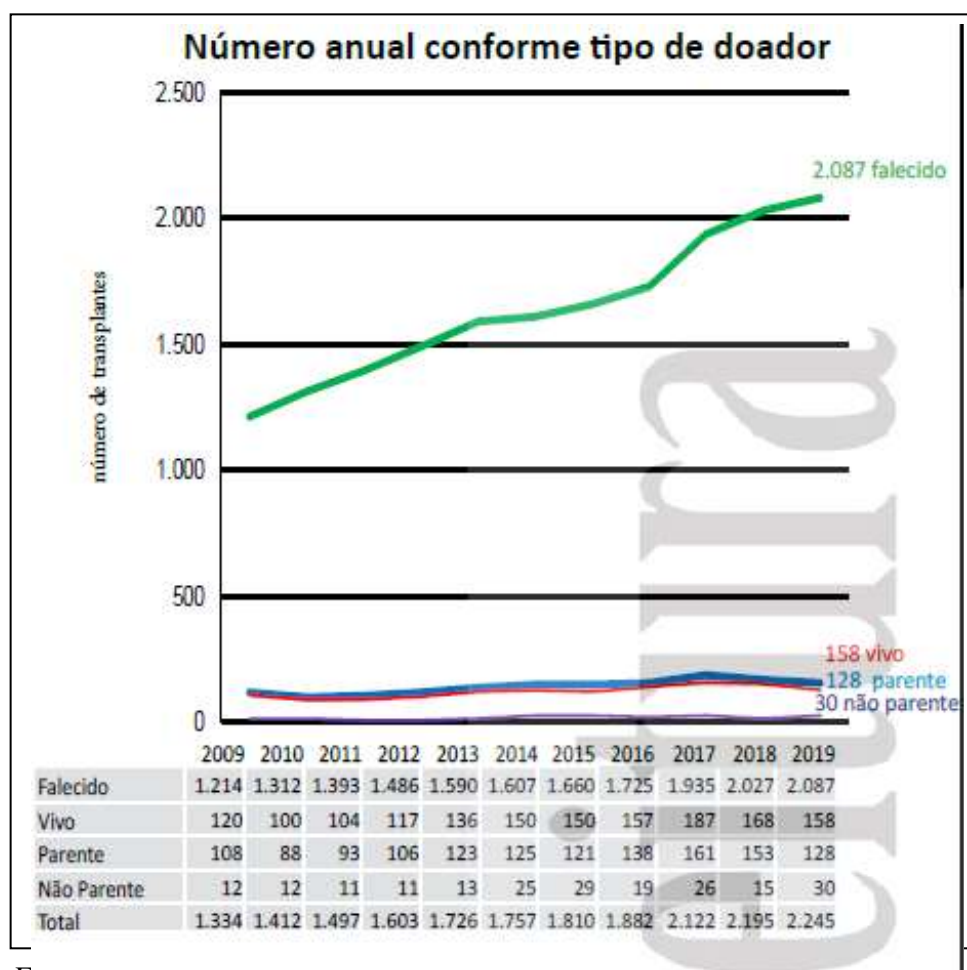
Nesta revisão de literatura, serão analisados breve histórica do transplante de fígado e os modelos prognósticos empregados para estimar a mortalidade e para prever a reintubação orotraqueal de pacientes submetidos ao transplante de fígado. Serão analisados aspectos gerais dos modelos prognósticos, suas vantagens, desvantagens e limitações.

Os primeiros transplantes de fígado realizados na década de 50 e 60 apresentaram um progresso extraordinário nos resultados positivos ao procedimento, devido ao aperfeiçoamento da técnica operatória, maior precisão das indicações e, principalmente, devido a uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos presentes no fenômeno da rejeição^{9,10}. No entanto, sem adequada terapia imunossupressora os resultados do procedimento eram desanimadores e apresentavam baixos índices de sobrevivência (20% em dois anos)¹¹. Decorridos mais de 40 anos do primeiro transplante de fígado, a taxa de sobrevida no primeiro ano cresceu de 80% a 90%. Com os progressos da preservação do fígado doado, técnica cirúrgica, métodos profiláticos, tratamento de infecções secundárias e melhor controle da rejeição contribuíram para os resultados positivos do transplante hepático¹².

No Brasil, os primeiros transplantes de fígado foram realizados no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em 1968 pela equipe de Machado¹³. Em 1984, o transplante de fígado passou a ser reconhecido como terapêutica médica. Em 1988, Raia et al, realizaram o primeiro transplante intervivos do mundo¹⁴. O Brasil tornou-se o maior sistema público de transplante de fígado do mundo e o terceiro maior em número de transplantes realizados¹⁵.

Nos últimos 10 anos houve crescimento no número de transplante de fígado no Brasil, sendo que no ano de 2009 foram 1.334 e no ano de 2019 foi de 2.245. Sendo que 2.087 transplantes de órgãos foram de doadores falecidos e 158 vivos, dados estatísticos estes realizados anualmente pelo Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)¹⁵, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1- Número anual de transplantes de 2009 até 2019



Fonte: RBT Jan/2009/dez/2019

As principais doenças hepáticas que indicam o transplante são a cirrose hepática secundária ao vírus C, cirrose alcoólica, cirrose criptogênica, carcinoma hepatocelular, esteato-hepatite e insuficiência hepática aguda¹⁶.

2.1 Principais doenças hepáticas com indicação de transplante

2.1.1. Cirrose Hepática

A cirrose hepática (CH) é definida como uma alteração difusa das células do fígado, em que a estrutura anatômica e fisiológica normal é substituída por nódulos regenerativos, separados por faixas de tecido fibroso que acarreta alterações das funções hepáticas, hipertensão portal com anastomoses portos sistêmicas e risco de carcinoma hepatocelular¹⁷.

É considerada doença grave provocada por diversos fatores etiológicos resultando na inflamação crônica do fígado. Entre as causas mais comuns são as hepatites virais (B e C), consumo excessivo de substâncias alcoólicas e a esteatose hepática^{18,19}. As hepatites virais B (HVB) e C (HVC) são originadas por vírus que atacam diretamente as células hepatócitas, ou seja, replica essencialmente nas células hepáticas humanas, fazendo com que haja uma infecção no órgão do fígado²⁰.

O LTx está indicado quando a doença estiver em fase avançada diante da presença de pelo menos dado clínico-laboratorial de descompensação hepática, como a bilirrubina > 10 mg/dl, ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta ocasionada pela ruptura de varizes de esôfago e a osteopenia. De acordo com os critérios dos índices preditivos, o valor de MELD $\geq$ 15 pontos e classificação de CHILD B com hipertensão portal, os pacientes cirróticos são candidatos ao LTx²¹.

2.1.2. Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um o câncer primário agressivo do fígado que acomete em torno de 70-85% dos casos, apresenta alta taxa de mortalidade diante do agravamento dos sintomas da doença como a icterícia e/ou ascite^{22,23}.

Os fatores que culminam no desenvolvimento do CHC são a hepatite viral B (HVB) e hepatite viral C (HVC), as doenças hepáticas derivadas do consumo de álcool, a exposição a aflatoxinas e, principalmente, a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD - do inglês Non-alcoholic fatty liver disease)²⁴.

Os critérios para LTx para os indivíduos com CHC é lesão única ≤ 5 cm ou até 3 lesões < 3 cm ²⁴.

2.1.3. Cirrose hepática alcoólica

A cirrose hepática alcoólica é uma doença advinda pelo consumo excessivo de álcool, além dos fatores hereditários, desequilíbrio nutricional, presença de hepatite B ou C entre outros fatores etiológicos ²⁵. As moléculas do etanol agredem as células hepáticas através da reação química denominado de estresse oxidativo. O estresse oxidativo provoca um aumento da quantidade de pro-oxidantes (geradores de radicais livres) dificultando os antioxidantes (removedores de radicais livres) na remoção de radicais livres. Portanto, o aumento de radicais livres na corrente sanguínea agredem as células do fígado provocando uma doença hepática grave²⁶.

2.1.4. Cirrose Criptogênica

A cirrose do tipo criptogênica (CC) ou idiopática constitui grupo heterogêneo de etiologia desconhecida²⁵ e sua prevalência varia entre 3-10%²⁷. Possíveis etiologias

da CC são sugeridas na literatura como vírus desconhecido, hepatite autoimune atípica e esteatose não alcoólica^{28,29}.

2.1.5. Cirrose hepática por Esteato- Hepatite

A fisiopatologia está relacionada com acúmulo de gordura (esteatose), inflamação e fibrose em grau variado³⁰. Possíveis mecanismos causadores da esteatose incluem redução da síntese de lipoproteína de densidade muito baixa VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e aumento na síntese hepática de triglicerídeos (possivelmente resultado de redução na oxidação de ácidos graxos ou aumento da deposição hepática de ácidos graxos livres). Essas alterações podem estimular as células estreladas hepáticas na formação de fibrose. Quando em estágios avançados, a esteato-hepatite não alcoólica pode provocar cirrose e hipertensão portal³¹.

De acordo com a recente metanálise a prevalência da doença é de 25% na população adulta e mais comum no sul da América (31%) e Japão (50%). A doença está associada com comorbidade metabólicas como a obesidade (51%), diabetes do tipo 2 (22,5%), dislipidemia (69%) e hipertensão arterial (39,3%)³².

2.1.6. Insuficiência hepática aguda ou hepatocítica

A consequência clínica mais grave das doenças hepáticas é a insuficiência hepática, que é resultado da destruição das células hepáticas, sem cirrose (hepatite viral fulminante, intoxicação com determinadas drogas). Entretanto, a insuficiência hepática culmina em lesão progressiva do fígado que geralmente desenvolve em uma cirrose³³. Seja qual for a sequência da lesão cerca de 80-90% da capacidade hepática deve estar comprometida para que se verifique o quadro clínico de insuficiência hepática. Na

grande maioria dos casos a insuficiência hepática é acentuada e o transplante hepático é o único tratamento eficaz para a sobrevida³⁴.

2.2. Visão Geral dos índices preditivos de prognósticos em transplante de fígado e UTIs

Prognóstico significa algo que ainda não ocorreu e ao longo das décadas, a ciência médica busca antever a evolução e prognóstico dos enfermos com intuito de expor a experiência em números, com esse objetivo foram criados os principais índices de prognóstico¹¹.

Até a década de 1970, havia pouca preocupação em quantificar a gravidade do paciente de UTI, ainda que alguns sistemas de graduação já começassem a surgir⁴⁰. Os primeiros estudos com escores de prognósticos foram referentes as doenças específicas, como os critérios de Ranson para pancreatite⁴¹ e a classificação de Killip para infarto agudo do miocárdio⁴². Na prática clínica, muitos escores e sistemas de prognóstico foram desenvolvidos para quantificar a gravidade da doença, avaliar seu prognóstico e direcionar as intervenções terapêuticas⁴³. A heterogeneidade na prática clínica da terapia intensiva, o elevado custo dos cuidados e a chance muito real de óbito nas UTIs desencadearam o desenvolvimento, refinamento e validação de sistemas prognósticos específicos⁴⁴.

Os índices de prognósticos foram desenvolvidos a partir de análise das características e fatores mais comuns encontrados em pacientes críticos por banco de dados computadorizados, que tornaram possível calcular o desfecho de interesse da análise de regressão logística binária⁴⁵.

As unidades de terapia intensiva (UTIs) são locais de atendimento dos pacientes após a cirurgia de transplante de fígado, os quais necessitam de assistência intensiva da equipe de saúde multidisciplinar, com equipamentos específicos próprios e recursos humanos especializados³⁵. No Brasil o valor médio de um LTx pode variar em custo 30 a 40 mil reais³⁶. As UTIs geram alto custo sendo necessário garantir a qualidade da

utilização dos recursos, implantando estratégias administrativas e de tratamentos médicos eficientes, seguros e de baixo custo³⁷.

Sob a perspectiva clínica individual, o sucesso do transplante depende da adequada seleção dos candidatos, do manejo pré e pós-operatório, da etiologia da doença hepática, do seu estágio evolutivo e da identificação de possíveis contraindicações e equipe multidisciplinar treinada para os cuidados intensivo³⁸.

Atualmente a contenção de custos médicos e escassez de recursos financeiros são cada vez mais limitados e a lista de espera pelo transplante é superior a quantidade de doadores, sendo assim os critérios de alocação e os índices preditivos de sobrevida são de suma importância³⁹.

2.3. Índices preditivos de prognósticos em transplante hepático

2.3.1. MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)

A introdução do escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) foi baseado na alocação de órgãos por gravidade da doença⁴⁶⁻⁴⁸. O escore MELD é um escore contínuo de gravidade que, de maneira acurada, prediz a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado e a sobrevida da doença crônica hepática⁴⁹. Os exames utilizados para o cálculo do MELD são dosagem sérica de creatinina, bilirrubina total e determinação da Razão Normalizada Internacional (RNI), sendo esta, medida da atividade da protombina responsável pela função do fígado com respeito a produção de fatores de coagulação. A fórmula para seu cálculo em pontos está descrita abaixo na Figura 2⁵⁰.

Figura 2: Fórmula do Cálculo de MELD

$$10 \times [0,957 \times \text{Loge (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Loge (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Loge (INR)} + 0,643]$$

Fonte: Adaptado por Moraes et al⁴⁹.

No Brasil o MELD foi instituído em 2006, pela portaria nº 1.160 do Ministério da Saúde, reduzindo assim o tempo de espera e a mortalidade em lista para transplante de fígado⁵¹.

Em estudo observacional utilizando a base de dados UNOS, 2.454 transplantes, em adultos, realizados com doadores falecidos, observaram que 78,1% dos pacientes com pontuação de MELD pré-transplantes superior a 35 estavam vivos um ano após o TX, comparativamente a sobrevida foi de 86,6% com pontuação entre 26 a 35, 88,3% com pontuação entre 16 a 25 e 89,5% com pontuação entre 7 e 15 ($p=0,0002$)⁵². Em estudo brasileiro foi possível observar que a pontuação do escore MELD esteve associada à sobrevida nos primeiros seis meses após a realização do transplante de fígado⁵³.

2.3.2. Child-Turcotte-Pugh- CHILD

O sistema de pontuação de Child-Pugh (também conhecido como escore de *Child-Pugh-Turcotte*) foi criado como índice de prognóstico de mortalidade em pacientes com cirrose hepática. Originalmente conceituado por Child e Turcotte em 1964 para orientar a seleção de pacientes que se beneficiariam de cirurgia de hipertensão portal eletiva, dividiram os pacientes em três categorias, sendo A, presença de boa função hepática, B com função hepática moderadamente comprometida e C com disfunção hepática avançada. Seu sistema de pontuação original usava cinco critérios clínicos e laboratoriais para categorizar os pacientes: bilirrubina sérica, albumina sérica, ascite, distúrbio neurológico e estado clínico da nutrição⁵⁴. O sistema de pontuação foi

modificado posteriormente por Pugh et al., substituindo o estado nutricional clínico pelo tempo de protrombina.⁵⁵.

O cálculo do escore de Child-Pugh é baseado nos dados clínicos e laboratoriais. As principais variáveis analisadas são a dosagem da bilirrubina e albumina séricas, controle da ascite, distúrbio neurológico e o tempo de protrombina. A pontuação do escore pode variar de 5 a 15 pontos, conforme descritos na tabela 1. Após o cálculo dos pontos existe uma reclassificação em nível A, B e C. A presença de uma pontuação de 5 a 6 é enquadrado no nível A, pontuação 7 a 9 no nível B e 10 a 15 pontos no nível C. Pacientes com escore B ou que somam ≥ 7 pontos, apresentam mal prognóstico e devem ser avaliados para efeito de indicação ao transplante hepático (Tabela 1)⁷.

Tabela 1- Variáveis de pontuação do escore Child-Pugh

Cirrose – Fator de classificação de Child-Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica μmol/l (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina(segundos de prolongamento)INR*	0-4 <1,7	4-6 1,7 - 2,3	>6 >2,3

Fonte: Elaboração própria a partir Pugh et al, 1973.

2.3.3. Escore BAR (*Balance of Risk*)

O Escore *Balance of Risk* (BARS), proposto pelo *Swiss HPB and Transplant Center*, University Hospital Zurich, Switzerland, foi idealizado para determinar presuntivamente a sobrevivência no transplante hepático. Neste escore as variáveis utilizadas são idade do doador em anos, tempo de isquemia fria em hora, retransplante em sim ou não, dias de internação na UTI com auxílio de ventilador mecânico, idade do receptor em anos e valor do escore MELD. A variação de pontuação do BAR pode estar entre 0 a 27 pontos. Estudos demonstraram que a taxa de expectativa de sobrevida de 91% está presente em pacientes com valores de 0-4 pontos, pontuação entre 5 - 8, 86%, pontuação entre 9 - 13, 80% para os pacientes com pontuação entre 14 - 18 e de 66% para os pacientes com pontuação superior a 18 ^{57,58}

2.4. Índices preditivos de prognósticos em UTIs

2.4.1. Escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

Em 1985 Knaus et al, desenvolveram a versão APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) que rapidamente tornou-se o índice de prognóstico mais utilizado em UTI e em estudos clínicos do mundo ⁵⁹.

O escore APACHE II é um índice de prognóstico de gravidade da doença e mortalidade com o objetivo de quantificar numericamente o grau de disfunção orgânica de pacientes em UTIs. A pontuação do escore é traduzida em valor numérico a partir da soma de 12 critérios clínicos, fisiológicos e laboratoriais existentes ou do tipo/número de procedimentos utilizados nas primeiras 24 horas de UTI⁶⁰. O APACHE II apresenta outros objetivos além de ser um índice preditivo de mortalidade, como no auxílio e direcionamento na melhoria da assistência dos profissionais de saúde aos cuidados dos doentes⁶¹.

O cálculo do APACHE II é obtido pela soma de três itens^{62,63} pela observação das variáveis fisiológicas, idade do paciente e comorbidades prévias a internação.

No item 1 as variáveis clínicas como a temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação e as variáveis laboratoriais como oxigenação, pH arterial, sódio, potássio, creatinina, hematócrito e leucócitos recebem pontuação de zero a quatro, conforme o grau de desvio da normalidade. Para avaliação do Sistema Nervoso Central subtrai de 15 o valor da Escala de Coma de Glasgow (ECG) cuja pontuação pode variar de 3 a 15 ⁶².

No item 2 através da idade dos indivíduos podem ser atribuídos os pontos que está dispostos em cinco categorias. Os doentes com idade inferior a 45 anos recebem pontuação mínima (0) e acima de 74 anos a pontuação máxima ⁶².

No item 3 as comorbidades prévias como a insuficiência orgânica grave prévia à internação, ou pacientes imunocomprometidos, favorece uma pontuação. São atribuídos 2 pontos se o motivo de internação na UTI for pós-cirurgia eletiva, ou 5 pontos, se o motivo for clínico ou pós-cirurgia de urgência⁶². As definições de doença crônica estão descritas no próprio instrumento de pontuação do quadro 1.

Somados os itens 1, 2 e 3 tem-se o valor total do escore APACHE II que pode variar de 0 a 71 pontos⁶⁷. A partir desse resultado torna-se possível o cálculo de mortalidade prevista pelo índice. São 50 coeficientes, sendo 21 para os diagnósticos cirúrgicos e 29 para os clínicos⁶⁷, descritos no quadro 1.

Quadro 1: Variáveis e pontuação do escore APACHE II

Variáveis	+4	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Temperatura retal	>41	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	35-33.9	30-31.9	<29.9		
Pressão arterial média (mmHg)	>160		70-109		50-69		<40		
Frequencia cardíaca (bpm)	>180		70-109	55-69	40-54	<39			
Frequencia respiratória irpm (ventilados ou não)	>50	12-24	10-11	6-9		<5			
Oxigenação A-aDO ₂									
a)FiO2 >0.5 A-aDO ₂	>500		<200						
b) FiO2<0.5 PaO2			>70	61-70		55-60	<55		
pH Arterial	>7,7	7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15		
Sódio sérico(mEq/L)	>180	150-154	130-149		120-129	111-119	<110		
Potassio sérico (mEq/L)	>7	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5		
Creatinina Serica (mg/dL) dobrar pontos se IRA	>3.5		0.6-1.5		<0.6				
Hematocrito %	>60	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20		
Leucócitos	>40	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1		
Escala de Glasgow para coma(escore=15)									
Total do escore fisiológico									
Bicarbonato sérico(mEq/L)Usar se não coletar gasometria	>52	32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15		
Escore Pontos	Risco de Mortalidade								
0-4	4%								
5-9	8%								
10-14	15%							Idade	Pontos
15-19	25%							≤44	0
20-24	40%							45-54	2
25-29	55%							55-64	3
30-34	75%							65-74	5
>34	85%							≥75	6
Doenca Crônica	Pontos								
Cirurgia eletiva	2								
Cirurgia Urgência	5								

Fonte: Elaboração própria a partir de Knaus et al, 1985

O índice de prognóstico APACHE II é calculado a partir de uma fórmula que considera a pontuação do APACHE II através do tipo de internação pós-cirurgia de urgência e o coeficiente da categoria diagnóstica atribuído conforme a causa de internação na UTI⁵⁵ (Figura 3).

Figura 3: Fórmula de cálculo do APACHE II

$$(R/1-R) = -3,517 + (APACHE II \times 0,146) + (0,603, \text{ se pós-cirurgia de urgência}) - (\text{Coeficiente da categoria diagnóstica})$$

Fonte: Adaptado de Knaus et al.

Uma das vantagens deste sistema de pontos é não utilizar métodos invasivos para obtenção dos dados, além de considerar a interferência de uma condição cirúrgica ou comorbidades. O resultado varia em uma escala de 0 a 71 pontos, quanto mais alto for este valor maior será o risco de mortalidade⁶⁴.

2.4.2. SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)

Em 1994, o escore *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA) foi desenvolvido pela Sociedade Européia de Terapia Intensiva, como um método para descrever a disfunção ou falência orgânica de forma individual na UTI. Entretanto, posteriormente observou-se que este escore não era restrito aos pacientes sépticos, sendo então transcrito como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁶⁵.

A síndrome de disfunção múltipla de órgãos é uma importante causa de morbidade e mortalidade na UTI. O escore SOFA quantifica de forma numérica a gravidade da disfunção dos órgãos⁵.

O SOFA avalia as funções respiratórias, hematológica, hepática, cardiovascular, neurológica e renal. Importante diferencial nesse escore é o seguimento diário de cada função desses órgãos, que é a característica mais determinante para o diagnóstico, tratamento e custo hospitalar. Outros escores consideram apenas o valor final sem evidenciar qual o órgão/sistema está mais ou menos comprometido, nem têm o dinamismo do SOFA em avaliar que segmentos estão em piora ou em melhora⁶⁶.

O SOFA score analisa 6 sistemas orgânicos graduando entre 0 e 4 pontos de acordo com o grau de disfunção orgânica/falência, e uma pontuação igual ou superior a 2 representa disfunção orgânica⁶⁷ (Tabela 2).

Tabela 2: Variáveis e pontuação do escore SOFA

SOFA Escore	0	1	2	3	4
Respiração PaO ₂ / FiO ₂ (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hipotensão Cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5ou Epinefrina ≤0.1ou Norepinefrina≤0.1	Dopamina >15ou Epinefrina >0.1ou Norepinefrina >0.1
Fígado bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
SNC escala de coma de Glasgow	>14	13 – 14	10 – 12	6- 9	<6
Renal creatinina ou débito urinário	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9<500	>5 ou<200

a)com suporte ventilatório (b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em g/kg/min) Fonte: Elaboração própria, a partir de Freitas et al, 2014.

2.4.3. SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score*)

O índice de prognóstico *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3) é composto por 20 variáveis possivelmente mensuráveis capazes de avaliarem o grau de comprometimento da doença, estado de saúde prévio à admissão hospitalar e condições clínicas pré-morbida. As variáveis estão relacionadas as características demográficas ou estado de saúde prévia, categoria diagnóstica que culminou na hospitalização e por último a coleta de variáveis do estado clínico no momento admissional a internação. Para cada uma das variáveis analisadas confere-se um peso e o menor valor atribuído pelo escore é 16 e, o maior, é 217 pontos considerando maior gravidade do paciente ⁶⁸⁻⁶⁹(Tabela 3).

Tabela 3: Variáveis da pontuação do escore SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO2/FiO2 < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO2 < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO2 ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
OS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Fonte: Elaboração própria, a partir de Moreno RP et al, 2017.

Para prever a mortalidade nas UTIs através do escore SAPS 3, Moreno et al, desenvolveram as equações personalizadas para principais áreas do mundo usando regressão logística multinível a partir de um banco de dados construído por pacientes de diferentes países, como a Austrália, Índia e Hong Kong⁶⁸.

Figura 4: Fórmula do cálculo de SAPS 3

$$\text{Logit} = 64.5990 + 1n (\text{Pontuação SAPS3} + 71.0599) \times 13.2322$$

Fonte: Adaptado por Moreno et al⁶⁸

2.5. Visão Geral da Reintubação Orotraqueal

O desfecho cirúrgico positivo dos pacientes é influenciado pelo estado fisiopatológico pré-operatório, pelo risco cirúrgico e cuidado adequado no período pós-operatório. Os países desenvolvidos têm taxas elevadas de morbidades inerentes às complicações pós-operatórias (12% nos Estados Unidos). Evidências sugerem cada vez mais que as complicações pós-operatórias como a reintubação, são potenciais fatores prognósticos no impacto da mortalidade^{69,70}. Os fatores de riscos cirúrgicos e anestésicos para a mortalidade são baixos para a maioria dos pacientes devido ao avanço das técnicas cirúrgicas e farmacológicas além das condutas profilática pré-operatórias, mas o envelhecimento e as comorbidades associadas ao paciente, bem como o número crescente de cirurgias realizadas, tornam a morbidade e mortalidade mais prováveis no pós-operatório⁷¹.

A reintubação consiste na reintrodução da cânula oro-traqueal e da ventilação mecânica invasiva (VM) 24 a 72 horas ao insucesso da extubação⁷². Apesar dos benefícios da VM em salvar vidas, o seu uso prolongando, ocasiona algumas complicações, como a pneumonia associada pela ventilação (PAV), barotrauma, lesões cardiovasculares, lesões traqueais, toxicidade do oxigênio, lesão pulmonar induzida pelo ventilador, fraqueza da musculatura diafragmática⁷³, altas taxas de mortalidade

hospitalar, aumento do tempo e custos hospitalar. Além disso, na UTI, é comum a permanência da restrição ao leito acarretando inatividade e imobilidade do corpo, sendo considerados fatores predisponentes para polineuropatia e miopatia do doente crítico^{74,75}.

O desmame é o período de transição da ventilação mecânica artificial para a respiração espontânea, sendo responsável por até 40% do tempo total gasto na VM⁷⁶. A técnica de autonomia ventilatória denominada de Teste de Respiração Espontânea (TRE), monitorização clínica e gasométrica são estratégias para reduzir o tempo de VM, as consequências fisiopatológicas da intubação e diminuir custos hospitalares. Além disso, a associação dessas estratégias com os índices preditivos podem elucidar um prognóstico mais preciso para o desmame e extubação precoce⁷⁷⁻⁷⁹.

Existem diversos fatores descritos na literatura que são capazes de auxiliar nas decisões clínicas e prever o sucesso ou insucesso da retirada da VM⁸⁰. Os principais parâmetros e testes utilizados no desmame e extubação incorporados à rotina de várias UTIs, de acordo com as revisões publicadas nos últimos anos, são o índice de respiração rápida e superficial (IRRS), pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) ou avaliação da força muscular inspiratória, relação pressão de oclusão das vias aéreas em 0,1s (P_{0,1})/P_{Imáx}, frequência respiratória (FR), volume corrente (VC), volume minuto e a avaliação integrada da complacência dinâmica pulmonar e oxigenação⁸¹.

De acordo com as definições da literatura, o sucesso do desmame é caracterizado pela capacidade positiva de realização do teste TRE, apesar do paciente ainda estar conectado ao ventilador. O sucesso da extubação é caracterizado pela permanência de respiração espontânea de 24-72 horas sem auxílio retornar a intubação e VM. A falha da extubação está relacionada a algum fator que comprometa o funcionamento normal das vias aéreas superiores⁸². Assim, estudos apontam que identificar fatores que se associem à falha na extubação é mais importante do que os relacionados à falha no desmame ou no TRE, pois é a reintubação a principal causa de mortalidade⁸³.

Os autores Jaber et al, reclassificaram os fatores preditivos da falha da extubação em dois grupos, sendo o primeiro grupo composto por fatores relacionados ao comprometimento das vias aéreas e o segundo grupo relacionado aos fatores de falha da extubação não somente das vias aéreas. No grupo com comprometimento das vias

aéreas, foram observadas secreções abundantes, tosse ineficaz e laringoespasma. No grupo não das vias aéreas, podem estar associados a falha da extubação, fatores como insuficiência cardíaca congestiva, hipoventilação, doenças pulmonares prévias e escore de SOFA ≥ 8 . Observaram também, que apesar da reintubação ser rápida no grupo de vias aéreas quando comparados ao grupo de não vias aéreas, o tempo de permanência na UTI e hospitalar, a taxa de mortalidade e infecção adquirida foram maiores no caso de falha da extubação pelo comprometimento das vias aéreas (grupo vias aéreas) do que as falhas de extubação que não estão correlacionadas diretamente com vias aéreas (grupo não vias aérea). Sendo assim, os autores sugerem estudos que avaliem a sensibilidade de fatores e índices preditivos da taxa de reintubação e que poderão auxiliar na conduta clínica para o sucesso da extubação, além dos critérios correlacionados com a via aérea do paciente⁶⁹.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Primário

Analisar os principais fatores e índices preditivos de mortalidade e taxa de reintubação no período pós-transplante fígado na UTI.

3.2. Objetivo Secundário

Caracterizar os pacientes quanto à mortalidade e a reintubação após o transplante de fígado, relacionando-os com:

3.2.1. Uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI);

3.2.2. Índices preditivos para doença hepática no período pré, intra e pós transplante: MELD, CHILD, BAR, APACHE II, SOFA e SAPS 3, avaliando a sensibilidade e especificidade em prever a mortalidade e a reintubação;

3.2.3. Presença de pneumonias,

3.2.4. Tempo de internação na UTI;

3.2.5. Tempo de hospitalização;

3.2.6. Tempo de Ventilação Mecânica Invasiva.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Desenho e Local do estudo

Estudo observacional e retrospectivo no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2018, no Hospital de Clinicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), São Paulo, Brasil. Foram utilizadas informações do banco de dados da UTI, coletados pela enfermeira especializada de forma prospectiva e contínua. A função desta profissional é alimentar diariamente o banco de dados na busca e acompanhamento dos pacientes, além da inserção e exportação da base de dados para análise estatística. Havendo falta de dados do escore MELD e CHILD, foram captados pelos prontuários da equipe medica de transplante de fígado que registram no período pré operatório.

4.2 Critérios de Inclusão

- _ Idade ≥ 18 anos;
- _ Pacientes admitidos na UTI após o procedimento cirúrgico de transplante de fígado;
- _ Dados completos no banco de dados.

4.3 Critérios de exclusão

- _ Pacientes submetidos ao transplante de mais de um órgão;
- _ Pacientes que foram a óbito no intra-operatório.

4.4. Sujeitos

Foram selecionados, pelo serviço de banco de dados, os 237 pacientes disponíveis no banco que realizaram transplante de fígado durante o período de estudo 2013 a 2018.

4.5. Aspectos Éticos

O estudo foi observacional e retrospectivo, com utilização de dados do Banco de dado. O estudo teve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas com o parecer número 1.240.556 .

4.6. Instrumento para coleta de dados

Foi criada uma planilha no sistema *Word Excel*, especialmente para esta pesquisa, contendo as variáveis pré-operatórias do receptor como a características demográficas como a idade (anos), sexo(feminino/masculino) e índice de massa corpórea-IMC(Kg/m²), peso(kg), altura(cm), comorbidades, diagnóstico clínico primário, cirurgia eletiva ou de emergência, MELD imediatamente antes do LTx, CHILD. Do doador foi coletado a idade (anos).

Para coleta e cálculo do escore MELD a dosagem sérica de creatinina, bilirrubina total e determinação da Razão Normalizada Internacional (RNI) são variáveis analisadas individualmente. Para interpretação do escore a pontuação esta relacionada diretamente com o grau de gravidade da doença hepática, quanto maior a pontuação, maior a severidade da doença.

Para o cálculo do escore CHILD os valores da bilirrubina e albumina séricas, presença ou não de ascite, presença ou não de distúrbio neurológico e o tempo de protrombina foram analisados de forma individual. Os valores do escore variam de 5 a 15 pontos e reclassificados em A, B e C.

As variáveis captadas para o cálculo do escore BAR foram as idades do doador e receptor (anos), tempo de isquemia fria (hora), retransplante (sim/não), tempo de UTI com ventilação mecânica invasiva e valor de MELD puro sem pontuação especial. A escala de pontuação do escore BAR varia de 0 a 27 pontos, onde o fator de maior peso é o MELD do receptor (0 - 14 pontos), seguido do retransplante (0 ou 4 pontos), idade do receptor (0 - 3 pontos), suporte artificial a vida (0 ou 3 pontos), tempo de isquemia fria (0 - 2 pontos) e idade do doador (0 - 1 ponto).

As variáveis pós-operatórias foram o tempo de internação de UTI e hospitalar (dias), reintubação orotraqueal (sim/não), cálculos dos escores de APACHE II admissional na UTI, SOFA no 1º e 3º dia e SAPS 3, tempo de ventilação mecânica (VM) em dias, necessidade do uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) sim ou não, incidência de pneumonia associada pela ventilação mecânica (PAV).

Para o cálculo de APACHE II as variáveis como a temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio, potássio, creatinina, hematócrito e leucócito, escala de Coma de Glasgow (ECG), idade, comorbidade prévia e motivo da internação e óbito foram coletadas. Foram atribuídos os pontos de 0, +1, +2, +3 e +4.

Para o cálculo de SOFA as variáveis Respiração $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, coagulação Plaquetas $103 / \text{mm}^3$, hipotensão Cardiovascular, bilirrubina mg/dl, escala de coma de Glasgow e creatinina ou débito urinário foram coletadas. Os pontos foram atribuídos de 0 a 4 para cada sistema avaliado. Foram coletados as variáveis no momento admissional e terceiro dia de UTI.

Para a coleta de SAPS 3 as variáveis idade, comorbidades, doença crônica, presença ou não de aids, metástase, internação prévia da atual, cirurgias e internação na uti são coletadas com base em informações prévias a internação atual. Diante do diagnóstico e possível causa da atual internação as variáveis como a admissão programada, admissão não programada, urgência, não cirúrgico, eletiva emergência, tipo de operação, transplantes, trauma, RM sem valva, cirurgia no AVC, admissão na UTI acrescentar 16 pontos, motivo de internação se é neurológicas, cardiológica, choque hemorrágico, abdômen agudo, pancreatite grave, falência hepática, infecção nosocomial ou respiratória. E para finalizar a pontuação do escore as variáveis

fisiológicas na admissão do paciente como a escala de Glasgow, FC, pressão arterial sistêmica, oxigenação, temperatura, hemograma, plaquetas, leucócitos, pH, creatinina e bilirrubina. Para cada uma das variáveis analisadas confere-se um peso.

Todos os sujeitos foram submetidos ao protocolo de desmame e extubação elaborado pela equipe multiprofissional da UTI, disponível no “Manual de Procedimentos da UTI Adulto do Hospital das Clínicas da UNICAMP”. Os indivíduos foram considerados capazes de realizar um teste de respiração espontânea de acordo com os seguintes critérios: resolução ou melhora das causas da insuficiência respiratória, volume minuto $\leq 10 - 15\text{L} / \text{min}$, pressão expiratória final positiva (PEEP) $\leq 5 - 8\text{cmH}_2\text{O}$, fração de oxigênio inspirado (FiO_2) $\leq 0,4$ pressão parcial de oxigênio / fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) $> 150\text{mmHg}$, $\text{pH} > 7,25$, mecânica respiratória íntegra e hemodinamicamente estável com baixas doses de drogas vasoativas. O teste de respiração espontânea foi realizado no modo pressão de suporte com valor de $7\text{cmH}_2\text{O}$ e PEEP entre 5 e $8\text{cmH}_2\text{O}$, entre 30 minutos e 1 hora. O desmame e o insucesso da extubação foram indicados pelo retorno à ventilação mecânica em menos de 48 horas.

A necessidade e o tempo de aplicação da VNI nos pacientes de transplante de fígado são de acordo com o cálculo do índice de oxigenação (OI). $\text{OI} \leq 200$, são aplicados VNI 3 vezes ao dia por 1 hora e meia, $\text{OI} 200-300$ são 3 vezes ao dia por 1 hora, $\text{OI} \geq 300$ e $\text{OI} \geq 350$ com infiltrado é aplicado a VNI 2 vezes ao dia por 30 minutos. A modalidade e interface são de acordo com o conforto do paciente e as pressões estabelecidas devem manter volume corrente ($\text{VC} \geq 6\text{ML/KG O}_2$) para manter $\text{SaO}_2 \geq 95\%$.

4.7. Análise estatística

Na análise descritiva de variáveis categóricas e numéricas foram criadas tabelas de frequências, medidas de posição e dispersão. Para comparação de proporções foi utilizado o teste exato de Fisher.

Para comparação de medidas numéricas não paramétrico entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para análise multivariada foi utilizada regressão linear, em que foram incluídos na construção do modelo, as variáveis que tiveram $p < 0,05$ na análise univariada com intuito de avaliar os fatores relacionados ao óbito e a reintubação.

Para verificar a normalidade da distribuição dos dados foi usado teste de *Kolmogorov Smirnov*, variáveis qualitativas teste de qui quadrado, variáveis quantitativas com distribuição normal paramétrico teste de *T student*,

Para prever a sensibilidade e especificidade dos escores de gravidade do paciente em prever a taxa de reintubação foi realizado a curva ROC (*receiver operating characteristic*).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

O primeiro Artigo publicado em 2018:

Mortality Predictors After Liver Transplant in the Intensive Care Unit

A.P. Ragonete dos Anjos Agostini*, I. de Fatima Santana Boin, R. Martins Tonella, A.M. Heidemann dos Santos, A.L. Eiras Falcão, C. Muterli Logato, L. dos Santos Roceto Ratti, L. Castilho de Figueiredo, and L.C. Martins

Transplantation Proceedings. 2018; 50: 1424-1427

Formatado de acordo com as normas da revista



Mortality Predictors After Liver Transplant in the Intensive Care Unit

A.P. Ragonete dos Anjos Agostini*, I. de Fatima Santana Boin, R. Martins Tonella, A.M. Heidemann dos Santos, A.L. Eiras Falcão, C. Muterli Logato, L. dos Santos Roceto Ratti, L. Castilho de Figueiredo, and L.C. Martins

University of Campinas, Campinas, Brazil

ABSTRACT

Background. The goal of this study was to evaluate the predictive factors of mortality in patients after liver transplantation in an intensive care unit from the University Hospital.

Methods. This observational study was conducted by using a database analysis of University Hospital. The sample consisted of patients after liver transplantation registered in the data base. The study variables of Sequential Organ Failure Assessment score, Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification II (APACHE II), Model for End-Stage Liver Disease, and Child-Pugh scores, and the days of hospitalization in intensive care unit, mechanical ventilation time, and reintubation rate, were correlated. Statistical analysis was performed by using the C^2 test or Fisher exact test, the Mann-Whitney test, and logistic regression analysis.

Results. Fifty-eight individuals were analyzed. In the death group, the days of hospitalization in the intensive care unit were within 12–14 days, the time of mechanical ventilation was 180–148 hours, the APACHE II value was 17.6–17.3, the Sequential Organ Failure Assessment score was 8.2–2.7, and reintubation was 40%. In the multivariate regression, the predictive indexes of mortality were the mortality given by APACHE II (odds ratio, 1.1; CI, 1.03–1.17; P .004), mechanical ventilation time (odds ratio, 1.02; CI, 1.01–1.04; P .001), and reintubation (odds ratio, 9.06; CI, 1.83–44.9; P .007). An increase of 1 unit in APACHE II mortality increases the risk of death by 10.2%, and each hour of mechanical ventilation increases the risk of death by 2.6%.

Conclusions. The time of mechanical ventilation, orotracheal reintubation, and the mortality given by APACHE II were the variables that best predicted death in this study.

MORTALITY rates, adjusted based on mortality predictions provided by prognostic score systems or independent variables, have been increasingly used to compare the quality of care provided by different intensive care units (ICUs) and hospitals. They are also used to evaluate the impact of new therapeutic options or organizational modifications as part of quality improvement initiatives [1]. The objective of the present study was to evaluate possible predictive indexes and independent mortality factors in patients after liver transplantation (TX) who were hospitalized in the ICU and to describe the profile of the treated patients by using epidemiologic data.

MATERIALS AND METHODS

This observational and retrospective cohort study was based on analysis of the records contained in the database of the Transplant

Adult ICU of the Clinics Hospital of Unicamp (HC-Unicamp). Data from patients undergoing liver TX with the mortality rate during the ICU stay between the years 2014 and 2015 were analyzed. The HC-Unicamp database is managed by a trained professional, and the information was collected by using medical records to keep the patient's identity confidential. The project was approved by the Ethics Committee of University Medical Science of Campinas for opinion (1,240,556).

To analyze the data, the subjects were divided into 2 groups: the death group, which included patients who died in the ICU after

*Address correspondence to Ana Paula Ragonete dos Anjos Agostini, University of Campinas, 37800000, Street Prof Sebastiao Rezende, 45, Guaxupé, Brazil. E-mail: pauladosanjos@yahoo.com.br

0041-1345/18

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.087>

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.
230 Park Avenue, New York, NY 10169

liver TX surgery, and the non-death group, which included patients undergoing liver TX who were discharged from the ICU.

The variables and characteristics of the organ recipients analyzed and correlated with the mortality rate were the general demographic characteristics of the study population. These characteristics included old age, body mass index (BMI), sex, and primary diagnosis of the disease. Other variables included mechanical ventilation (MV), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Model for End-Stage Liver Disease (MELD), Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification II (APACHE II), Child-Pugh (CHILD) score, need for orotracheal reintubation, and duration of noninvasive ventilation use.

The variables to evaluate the systemic function of 6 organs, as proposed by Vincent et al [2], were used to calculate SOFA on the first day of ICU admission. For the calculation of APACHE II, the final equation proposed by Knaus et al [3] was used and calculated online by using the Sfar System that integrates the software of the database used. The values of the Glasgow Coma Scale were obtained from medical records of patients who were registered before surgery (ie, the pre-TX period of the liver). The MELD score was obtained by using the values recorded by the physicians in the patients' charts during outpatient follow-up while waiting in transplant row.

Individuals who performed liver TX in adults, who were referred to the ICU, were included in the study. Patients who did not have complete data in the medical records in the database, who died in operating room, and those who underwent liver TX combined with the renal TX were excluded from the study.

For the qualitative variables, absolute (n) and relative (%) frequency were used. For quantitative variables, the mean and SD (minimum and maximum values) were used to indicate the variability of the data. Descriptive analysis in frequency tables for categorical variables and position and dispersion measurements for numerical variables were also used. For comparison of proportions, the C^2 test or the Fisher exact test was used, when necessary. The Mann-Whitney test was used to compare numerical measurements between the 2 groups. To evaluate the factors related to death, we used the logistic regression analysis, with univariate and multiple models with step-wise criterion of variable selection. To analyze the relationship among numerical variables, the Spearman correlation coefficient was used. The significance level adopted for the statistical tests was 5%.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the studied population are shown in Table 1. The total number of subjects included in the study was 58; their average (SD) age was 52.6 (12.7) years and body mass index (BMI) was 25.8 (5.2) kg/m². There was a male prevalence (38 individuals), and the primary diagnosis was hepatocellular carcinoma (53.5%).

The time of MV use in the no death group was statistically lower than in the group of patients who died (34.5 (15.0) hours vs 180.9 (148.8) hours, respectively; $P < .001$), as shown in Table 2.

Table 3 displays the univariate and multivariate logistic regression analysis. As shown, the time of use of MV and mortality according to APACHE II were the variables that best predicted death for this sample. Increasing 1 unit in the probability by APACHE II increases the risk of death by 10.2% and each hour of MV increases the risk of death by

Table 1. Descriptive Analysis of the Variables in Relation to Demographic and Clinical Characteristics of the Study

Analyzed Variable	Population	
	No. of Total	Individuals
	Mean T SD/No. (%)	
Age, mean T SD, y	52.6 T 12.7	58
Body mass index, kg/m ²	25.8 T 5.2	43
Sex		
Female	10 (20.8)	48
Male	38 (79.2)	48
Primary diagnosis		
Hepatocellular carcinoma	31 (53.5)	58
HC Alcoholic	7 (12.1)	58
HC Virus C	4 (6.9)	58
HC Virus Cp Alcoholic	2 (3.4)	58
HC Virus Bp Alcoholic	2 (3.4)	58
HC criptogenia	4 (6.9)	58
Others	8 (13.8)	58
Time of MV, h	70 T 104.6	
RETOT		
Yes	10 (17.2)	54
No	48 (82.8)	58
APACHE II score	16 T 5	
APACHE II Mortality	25.7 T 14.3	58
SOFA Total	7.4 T 2.6	58
CHILD		
1	12 (23.08)	52
2	15 (28.85)	52
3	25 (48.08)	52
MELD	23.9 T 8.24	52

Mann-Whitney test.

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; CHILD, Child-Pugh; ICU, intensive care unit; HC, hepatic cirrhosis; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; MV, mechanical ventilation; RETOT, orotracheal reintubation; SOFA, Sequential organ failure assessment score.

2.6%. The need for reintubation increases the chance of death by 9 times.

DISCUSSION

In the last 20 years, the number of liver TXs has grown worldwide. However, the number of candidates awaiting surgery is increasing, maintaining the disproportion between the demand for organs and the availability for TX [4]. The quality of life of the organ recipient after liver TX is independent of the donor's age but may be correlated to the technical aspects of the surgery and characteristics of the transplant candidate. In this study, the average age of recipients was 52.6 (12.7) years, which corroborates with most publications in European, Asian, North American, and Brazilian countries related to liver TX [5e7].

In solid organ TXs, donors generally cannot be allocated according to the sex of the candidates, as there are not

enough donors available. However, as noted elsewhere, men have more liver diseases than women [8,9], which also agrees with the results of the present study.

The literature also reports that overweight and obese patients have greater morbidity and mortality after liver TX.

Table 2. Comparison Between the Death and No Death Groups in Relation to Age, MV Time, APACHE II, APACHE II Mortality, SOFA and

MELD, Use of NIV, and Need for RETOT				
Analyzed Variable	Death Group (n = 15)	No Death Group (n = 43)	Total	P
Age, mean T SD, y	52.2 T 14.1	52.8 T 12.3	48	.97*
BMI, mean T SD, kg/m ²	26.6 T 8.3	25.5 T 3.8	58	.57*
Length of hospital stay in ICU, mean T SD, d	12.9 T 14.5	10.6 T 10.4	44	.54*
Time of VM, mean T SD, h	180.9 T 148.8	34.9 T 50.9	54	<.001*
APACHE II score, mean T SD	17.6 T 7.3	15.4 T 3.8	58	.50*
APACHE II mortality score, mean T SD	31.4 T 21	23.7 T 10.7	58	.54*
SOFA total, mean T SD	8.2 T 2.7	7.1 T 2.5	58	.14*
MELD score, mean T SD	24.54 T 5.8	23.69 T 8.96	52	.44*
CHILD				
1	2 (15.38%)	10 (25.64%)	52	.54*
2	3 (23.08%)	12 (30.77%)		
3	8 (61.54%)	17 (43.59%)		
NIV (%)				
Yes	6 (40%)	20 (46.5%)	26 (44.8%)	.77†
No	9 (60%)	23 (53.5%)	32 (55.2%)	
	.77† RETOT			
Yes	6 (40%)	4 (9.3%)	10 (17.2%)	.013†
No	9 (60%)	39 (90.7%)	48 (82.8%)	

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; ICU, intensive care unit; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; MV, mechanical ventilation; NIV, noninvasive ventilation; RETOT, orotracheal reintubation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score.

*Mann-Whitney test.

†Fisher test.

Some centers consider these comorbidities as contraindications for surgery [7]. In the population of the present study, the average BMI of the transplanted individuals indicated body overweight (25.8 $\pm$ 8.2 kg/m²). Ayloo et al [10] reported that patients with a BMI between 18.5 and 29.9 kg/m² had 5-year survival rates clinically comparable to normal-weight recipients.

The main most-used prognostic indicators of mortality in ICUs, regardless of clinical status, are APACHE II and SOFA. These tools predict the mortality of critically ill patients in the short term [11]. In addition to the group of individuals with liver disease, the MELD and CHILD scores were included in this study because of the use of these indicators.

The findings of this study suggest that APACHE II was a predictive mortality score after liver TX ($P = .0046$) in the multivariate analysis. Thus, Elsayed et al [12], in comparing 2 groups of survivors and nonsurvivors of liver TX, found that APACHE II presented a high level of significance on the first and seventh days of ICU admission to predict mortality after TX. Zhang et al [11] also observed that APACHE II was a predictor of patient mortality after liver TX.

In the statistical analysis of the present study, the MELD and CHILD scores were not predictors of mortality in patients after liver TX, agreeing with the results of Aguiar et al [13]. Although the present findings do not demonstrate a good prognosis for mortality with these scores, as described in the literature, patients with a high MELD score and a CHILD C rating may present a worse prognosis after

liver TX [14].

The MV time was higher in patients in the death group ($P < .001$). These findings suggest that MV time may be an

independent factor for predicting ICU mortality for this patient group. Similar findings are described in the literature. Studies show that there is a need for the use of MV in patients with liver cirrhosis and after liver TX, in addition to increasing the length of ICU stay, has resulted in some complications including multiple organ failure and mortality rates of 59% and 93%, respectively. These studies also showed that the duration of MV can be considered a predictive factor for mortality [8,15,16].

In an attempt to reduce the mortality rate in this group of patients, studies have reported on the benefits of liver TX using live donor TX. This technique is currently being studied by several researchers. Kim et al [17] suggests that there was a decrease in time of MV, length of ICU stay, and mortality in patients who underwent interventional TX compared with the traditional method.

Physiological and metabolic changes caused by manipulation of the organs during the surgical procedure may result

in a greater need for reintubation after TX, and, consequently, the prolongation of MV time. In a systematic

Table 3. Univariate and Multiple Logistic Regression Analysis of Risk Factors Mortality APACHE II, Time of Use of MV and RETOT in Relation to the Occurrence of Death

Analyzed Variable	95% Confidence Interval	Odds Ratio	P
APACHE II mortality	1.030e1.178	1.102	.0046
Time of MV	1.011e1.040	1.026	.0004
RETOT	1.831e44.875	9.065	.0069
MELD	0.937e1.094	1.013	.7464
CHILD	0.173e9.019	0.8249	1.25

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; MV, mechanical ventilation; RETOT, orotracheal reintubation.

MORTALITY PREDICTORS AFTER LIVER TRANSPLANT

review, in 14 studies, the need for orotracheal reintubation, time of MV, and ventilation-acquired pneumonia resulted in an increase in ICU mortality [18]. The rate of reintubated patients was 40% in the death group and 9.3% in the no death group.

The rate of reintubation in the death group was considered as one of the independent factors of mortality in this study. This value was slightly smaller than that found by Gao et al [18], who observed that patients reintubated after live TX had a mortality rate of 51.2%.

The high mortality rates in reintubated patients reflect future understanding of early extubation protocols, identification of these individuals and their disease, predictive short-term mortality, and possible pulmonary complications and prevention techniques.

Lai et al [19,20] observed that the fragility index may predict the mortality of this group of individuals still candidates for liver TX. Interventions aimed at preventing fragility in the pretransplant period are urgently needed to maximize physical health after TX, assisting in better physical performance of the patient to MV, orotracheal intubation, and APACHE II values. However, despite the importance of evaluating and intervening in terms of fragility, it was not possible in the present study to observe these data due to lack of time. Future research is needed to associate the fragility index with the variables used in the ICU after TX.

To better utilize the resources allocated to the ICU, predictive scores can identify patients who are more likely to survive than those who are more likely to die and thus adopt advanced or conservative strategies after liver TX. In the present study, the main predictors of mortality in the ICU after liver TX were the APACHE II score, MV time, and orotracheal reintubation. Therefore, it is suggested, as already proposed by other works, to incorporate variables related to MV into prognostic indexes.

REFERENCES

- [1] Keegan MT, Soares M. What every intensivist should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28:264e9.
- [2] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707e10.
- [3] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818e29.
- [4] Skurzak S, Stratta C, Schellino MM, et al. Extubation score in the operating room after liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:970e8.
- [5] Pan HC, Jenq CC, Lee WC, et al. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation. *PLoS One* 2014;9: e107138.
- [6] Grogan TA. Liver transplantation: issues and nursing care requirements. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;23:443e56.
- [7] Mendes KDS, Lopes NL, Fabbris MA. Sociodemographic and clinical characteristics of candidates for liver transplantation. *Acta Paul Enferm* 2016;29:128e35.
- [8] Annamalai A, Harada MY, Chen M, et al. Predictors of mortality in the critically ill cirrhotic patient: is the model for end-stage liver disease enough? *J Am Coll Surg* 2017;224:276e82.
- [9] Burra P, De Martin E, Gitto S, et al. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:122e34.
- [10] Ayloo S, Hurton S, Cwinn M, et al. Impact of body mass index on outcomes of 48281 patients undergoing first time cadaveric liver transplantation. *World J Transplant* 2016;6:356e69.
- [11] Zhang ZY, Chen R, Zhou ZQ, Peng CH, Zhou GW. Prognostic evaluation of patients undergoing living-donor liver transplantation by APACHE II and MELD Scores. *Exp Clin Transplant* 2015;1:41e5.
- [12] Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, et al. Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transpl Proc* 2015;47:1207e10.
- [13] Aguiar MIF, Braga VAB, Almeida PC, Garcia JH, Lima CA. Severity of liver disease and quality of life in liver transplantation. *Acta Paul Enferm* 2016;29:107e14.
- [14] Habib S, Berk B, Chang CH, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transplant* 2006;12:440e7.
- [15] Chihara Y, Egawa H, Oga T, et al. Predictive factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complications after living donor liver transplantation. *PLoS One* 2013;8:e81417.
- [16] Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60:570e8.
- [17] Kim EJ, Lim S, Chu CW, et al. Clinical impacts of donor types of living vs. deceased donors: predictors of one-year mortality in patients with liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2017;32: 1258e62.
- [18] Gao F, Yang LH, He HR, et al. The effect of reintubation on ventilator associated pneumonia and mortality among mechanically ventilated patients with intubation: a systematic review and meta-analyses. *Heart Lung* 2016;45:363e71.
- [19] Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:1870e9.
- [20] Lai JC, Segev DL, McCulloch CE et al. Physical frailty after liver transplantation [e-pub ahead of print]. *Am J Transplant* <https://doi.org/10.1111/ajt.14675>. [Accessed 10 Feb 2018].

O segundo Artigo

Risk factors for reintubation related to non-airway failure after liver transplantation in intensive care unit

Ana Paula R A Agostini MsD¹, Aline M Heidemann MsD PhD², Ilka F S F Boin MD PhD¹⁻², Rodrigo Marques Tonella PhD¹, Ligia dos Santos Rocetti Ratti PhD¹, Antonio L E Falcao MD PhD¹⁻², Luciana C Figueiredo MsD PhD¹⁻², Luiz C Martins MD PhD¹⁻²

1- Departament Sciences Surgery Unicamp- Brazil- Campinas

2- Clinical Hospital Unicamp- Brazil- Campinas

Correspondence information: Ana Paula Ragonete dos Anjos Agostini , Street Professor Sebastiao Rezende, number 45, Parque da figueira, City Guaxupé , State: Minas Gerais 378000000. E mail: pauladosanjos@yahoo.com.br

Authorship page

Ana Paula Ragonete dos Anjos Agostini, máster degree, doctor degree student. Participated in research design, writing of the paper, performance of the research, contributed new reagents or analytic tools and participated in data analysis.

Aline Maria Heidemann. Participated in data analysis

Ilka Fátima Santana Ferreira Boin . Participated in research design

Rodrigo Marques Tonella. Participated in research design

Ligia dos Santos Rocetti Ratti. Participated in the performance of the research

Antônio Luis Eiras Falcão. Contributed new reagents or analytic tools

Luciana Castilho de Figueiredo. Participated in research design, writing of the paper and the performance of the research.

Luiz Cláudio Martins. Participated in research design, writing of the paper and the performance of the research.

Disclosure: Any actual or potential conflicts of interest by any of the author(s).

Funding: Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)

Abbreviations page

AFR: Acute failure respiratory

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II

AUC: Area Under the Curve

BAR: Balance of Risk Score

CHILD: Child-Pugh

ICU: Intensive Care Unit

LTx: Liver Transplantation

MD: Máster Degree

MV: Mechanical Ventilation

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

NIV: Noninvasive Ventilation

Retot: reintubation

ROC: Receiver Operating Characteristic

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

PhD: Doctor Degree

UNICAMP: Campinas State University

VAP: Mechanical Ventilation Associated Pneumonia

Summary

Background: The aim of the study was to evaluate the risk factors and predictive indexes of reintubation in patients after liver transplantation in the intensive care unit of a University Hospital.

Methods: Observational study. The time at the intensive care unit, time on mechanical ventilation, use of noninvasive ventilation, ventilator-associated pneumonia, mortality, SOFA scores, SAPS 3, MELD, CHILD, APACHE II and BAR were correlated with reintubation. Statistical Analysis: Kolmogorov Smirnov test, chi-square, T-student and regression analysis and ROC curve.

Result: Two hundred and thirty seven individuals were analyzed and from these, 38 (16%) were reintubated. The comparative analysis between reintubated and non-reintubated individuals, the variables analyzed ventilator associated pneumonia, death, mechanical ventilation time, intensive care unit time, noninvasive ventilation use, MELD score, SAPS 3, BAR and SOFA third days after liver transplantation were significantly different $p < 0.001$. In the multivariate regression analysis, the predictors of reintubation after liver transplantation were ventilator associated pneumonia (CI:1,04-108,3 OR:10,6 $p = 0,04$) and BAR (CI:1,02-1,36 OR:1,18, $p = 0,02$). The highest ROC curves were SOFA third day, MELD, SAPS 3 and BAR scores through the intersections of the sensitivity and specificity curves > 0.70 .

Conclusion: The predictive scores related to reintubation after LTx in the preoperative period were MELD, in the intraoperative period the BAR and in the postoperative period SOFA on the third day and SAPS 3, such as ventilator assisted pneumonia.

Keywords: Liver, transplantation, reintubation, intensive care unit, surgery

Introduction

The benefit-risk ratio for extubation has to be assessed on a daily basis. If the patient remains intubated too long, complications associated with prolonged mechanical ventilation may appear [1-2]. On the other hand, if the patient is extubated too early, reintubation is associated with higher mortality and long-term disability [3]. Extubation failure is defined as the need for reintubation within 24–72 h or up to 7 days [4-5].

Several methods for anticipating/managing non-airway failure have been explored, including careful cardiac assessment using brain natriuretic peptide [6] or cardiac ultrasound during spontaneous breathing trials SBT [7]. Ultrasound and electrical impedance tomography are used to evaluate the heart, diaphragm, pleura and lungs during the weaning process [8].

To date, one multicenter observational study published in 2018 including 1514 medical ICU patients who required reintubation has reported the respective incidences of airway failure (45%) and non-airway failure (50%) [9].

The postoperative respiratory complications are one of the main risks of surgery, increasing morbidity and mortality. One of the consequences of acute postoperative respiratory failure is usually linked to tracheal reintubation and extension of invasive mechanical ventilation. (MV). Tracheal reintubation (Retot) is associated with higher mortality rate, increased health care consumption, hospitalization and time at the Intensive Care Unit (ICU) [10].

Surgical outcome of patients after liver transplantation (LTx) is influenced by preoperative physiological status, surgical risk, and appropriate postoperative care. Thus, the importance of risk factors data for morbidity and mortality for this group becomes fundamental. The objectives predictive indexes are to improve ICU performance, correct conduct errors, establish the disease severity and evolution pattern, estimate length of stay, prevent ventilator care and direct health care assistance after elective LTx [11]. Jaber et al, suggests further studies will be needed to develop and validate scores predicting airway and non-airway failure for

success extubation and consequently a decrease in the rate of reintubation [9]. The aim of this study was to identify the main risk factors and predictive scores for reintubation after LTx.

This work was presented as an abstract at the meeting of the Brazilian Congress of Intensive Medicine, 2018.

Methods

Observational prospective study based on the analysis of the records contained in the Adult Transplant ICU database of the Unicamp Hospital das Clínicas (HC-Unicamp). We analyzed the data of patients submitted to LTx and required Retot during the ICU stay between 2013 and 2018. The HC / UNICAMP database is managed by a trained and exclusive professional, who prospectively feeds the information collected through the medical records, in order to keep the patient's identity confidential. The project was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences of Campinas by the opinion: 1,240,556.

Eligibility criteria for enrolling patients in the study were age over than 18 years old and transplant ICU for postoperative recovery of elective or urgent LTx. Patients who didn't have complete data in the medical records in the database who died in the operating room and those who underwent LTx combined with the renal transplantation were excluded from the study.

The need and time of application of NIV in LTx patients is according to the calculation of the oxygenation index (OI). $OI \leq 200$, NIV are applied 3 times a day for 1 hour and a half, $OI 200-300$ are 3 times a day for 1 hour, $OI \geq 300$ and $OI \geq 350$ with infiltrate is applied to NIV 2 times a day for 30 minutes. The modality and interface are according to the patient's comfort and the established pressures must maintain a tidal volume (CV) $\geq 6ML / KG$ O_2 , $SaO_2 \geq 95\%$ and decrease in respiratory distress.

The data analysis, the subjects were divided into two groups: Reintubated Group (Retot), which included patients who needed reintubation in the ICU at the time of admission until discharge from the ICU and Non-Retot Group, which included patients undergoing LTx who weren't reintubated.

The variables and characteristics analyzed and correlated to Retot were redistributed in the pre, intra and postoperative moments LTx. In the period pre operative were the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Child-Pugh (CHILD).

The MELD score was implemented in 2002 to estimate the severity of liver disease and the mortality prognosis of patients on the LTx waiting list. Through the patients' medical records, the MELD values recorded by the medical team during the out patient follow-up while they were waiting for transplantation were captured [12].

In the period intra operative was Balance of Risk Score (BAR). In the BAR score, the variables used were donor age (years), cold ischemia time (hour), retransplantation (yes / no), ICU days with artificial life support (mechanical ventilator), recipient age (years).) and MELD value without special punctuation. The BAR score scale ranges from 0 to 27 points, where the highest weight factor is the recipient MELD (0 - 14 points), followed by retransplantation (0 or 4 points), recipient age (0 - 3 points).), artificial life support (0 or 3 points), cold ischemia time (0 - 2 points) and donor age (0 - 1 point) [13].

In the period post operative were the general demographic characteristics of the studied population, such as age, body mass index (BMI), gender and primary diagnosis of the disease. Other variables included were mechanical ventilation time (MV) during ICU, ICU and hospitalization times, use of noninvasive ventilation (NIV) after in patient had moderate respiratory distress and was managed with non-invasive ventilation for 2 h. Death rate, Ventilator Assisted Pneumonia (VAP), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II) Mortality by

APACHE II, Child-Pugh (CHILD), Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3), Mortality by SAPS 3 and need for Retot.

For the calculation of the SOFA of the first and third day of length of stay ICU, the variables that evaluate the systemic function of six organs were used, as proposed by Vicent et al [14].

To calculate APACHE II, the final equation proposed by Knauss et al, was used and calculated online through the *Sfar* system that integrates the database software [15].

The SAPS 3 score is composed of 20 different variables; they are divided into three parts: demographic variables, reasons for ICU admission and physiological variables. These variables represent the degree of disease impairment and health status assessment prior to hospital admission, indicating pre-morbid condition. In South America, the index was calibrated with a value of 1.3, the relation between observed and expected mortality (SAPS 3 mortality) [16].

Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as means (standard deviation) or medians (interquartiles 25–75%) and compared using the Student t test or the Wilcoxon test as appropriate (Gaussian or non-Gaussian variables). Qualitative variables were compared using the chi-squared test or the Fisher test as appropriate.

For qualitative variables, absolute (n) and relative (%) frequency were adopted. To verify the normality of data distribution, Kolmogorov Smirnov test, qualitative variables chi-square test, quantitative variables with normal distribution, T student test, quantitative variables with abnormal distribution, Mann Whitney test, were used.

The multinomial logistic regression allows simultaneous comparison of “group reintubed” and “group no reintubed” with risk factors and predictive indexes. The predict the sensitivity and specificity of the patient's severity scores in predicting the Retot rate, the receiver operating characteristic curve (ROC) was performed.

Results

Table 1 describes the general characteristics of the population studied, the values of the variables were expressed as median, Q1-Q3 and frequency as a percentage of the variables. The age was from 57 [54-57] years old, male prevalence (174 individuals), BMI of 29.3 [30.9 -34.6] kg / m², the primary diagnoses were hepatitis by virus C with liver cirrhosis (46.6%) and cirrhosis alcoholic liver disease (19.4%) of the total of 237 individuals analyzed.

The death rate, prevalence of VAP, time of MV, use of NIV, length of hospital stay ICU, hospitalization, value of the SOFA in the 3rd day, SAPS 3, SAPS 3 and BAR, showed statistically significant higher values $p < 0.05$ in the Retot group compared with No Retot group. The variables were expressed as medians, percentage and significance in table 2.

Table 3 showed in the multivariate analysis BAR score and the VAP were predictive factors for Retot.

It has been observed that the AUC the ROC for SOFA score third days was 0.7 95% CI (0.59-0.82, $p=0.001$), SAPS 3 0.64 95% and CI (0.52-0.77, $p=0.02$), BAR 0.65 95% CI(0,52-0,77, $p=0.01$) and MELD 0.62 95% CI(0,48-0,76, $p=0.04$) in figure 1 showed good discriminatory power in predicting Retot after LTx. However, there was no statistical difference between them.

Discussion

It was observed in the current study that the risk factors for Retot were BAR score and VAP in multivariate analysis. In similar studies, the main of reintubation factors were preoperative infection control, ABO blood type incompatibility in blood transfusion and postoperative pneumonia, development of graft dysfunction [17].

Despite of the scarcity of studies and literature referring to Retot predictor scores after LTx, Magalhães et al, observed that cold ischemia time, a variable used in the BAR score still in the intraoperative period, was a predictor of pulmonary complications after LTx [19]. In view of the variables analyzed in the BAR score, Bhangui et al, observed that young patients with a low MELD value are viable and safe candidates to be extubated still on the operating room after LTx [20]. Ferraz Neto et al, reported that patients after LTx with BAR values below 18 showed longer ICU stay for respiratory complications and survival below 80% [21], corroborating the findings of the current study, the BAR score showed good discriminating power through AUC (area under the curve) in predicting Retot and through multivariate analysis (CI:1,02-1,36 OR:1,18, $p=0,02$) .

Some complications are inherent in ICU admission after LTx surgery, such as pressure injury, sepsis, pulmonary complications, VAP, delirium, global muscle weakness and Retot [10]. In the current study, 16% of the patients were Retot. In a systematic study, they observed that in 8 studies than Retot rate in patients who were extubated immediately after transplantation showed was from 0 to 11% and in patients who were extubated in the conventional way in the ICU, was from 0 to 36% [22] . The reintubation generates high hospital costs, the average LTx cost in Brazil is around S\$ 17.367, corresponding to 31.9% in the Surgical Unit and 25.3% in ICU [23].

Prolonged mechanical ventilation may also increase right ventricular after load and even induce venous congestion of the liver graft, especially in those with pre-existing tricuspid regurgitation and raised pulmonary artery pressures (which is not uncommon in end-stage liver disease patients) [24]. When comparing the Retot

group with the No Retot group, it can be observed that the ICU time values (14 [16-32] days and 4 [5-7] days, <0.001), MV time (6 [5- 19] and 1 [1-3] days <0.001) and mortality 57.9% vs 19.1% were significantly higher in the Retot group.

Metabolic alteration, nutritional deficiency, low body weight, loss of muscle mass, decreased mobility of the rib cage impaired by ascites and increased respiratory work caused by increased intra-abdominal pressure are some of the factors that contribute to weakness of the diaphragm muscle in individuals with liver disease on the waiting list LTx [25]. Some authors have observed through diaphragmatic ultrasound examinations that 79% of individuals who underwent LTx had right diaphragm paralysis in more than half of these patients, caused by abdominal surgery combined with anesthesia [26]. Duarte et al, also observed through surface electroneuromyography examination lower effectiveness of the diaphragm muscle after ICU extubation on LTx, thus presenting greater difficulty for the individual to perform resistance breathing [25]. Weak diaphragm decreases an individual's chances of successful spontaneous ventilation and successful extubation of ventilatory support.

Respiratory complications in the postoperative abdominal period are multifactorial and partially related to atelectasis due to pulmonary hypoventilation, collapse of the alveolar, retained secretions and diaphragmatic dysfunction. The use of the NIV technique can improve lung volume by combining effects positive PEEP (positive expiratory pressure) and inspiratory pressure support, which together provide a reduction in respiratory work, increased pulmonary ventilation, reopening of collapsed alveolae and improved gas exchange. Failure in NIV indications and treatment protocols inevitably reflects increased Retot, mortality rate, prolonged MV, length of ICU, hospitalization, and morbidity. However, studies are needed to evaluate the benefits, indications, contraindications and protocols for NIV administration after LTx [27].

Patients have been submitted to LTx higher risk for developing VAP and severe respiratory complications because of complex surgical procedure,

immunosuppression, intraoperative blood component transfusion, severe encephalopathy, pleural exudate, large bleeding, longer ICU time and need for Retot[27]. Postoperative VAP was reported by some authors as a predictor of Retot [17,28]. However, in the current study, VAP values were higher in the Retot group than in the No Retot group 21.1% (n = 8) and 2% (n = 4), $p < 0.001$ and considered as a predictive factor de Retot in the period post operative through multivariate analysis (CI:1,04-108,3 OR:10,6 $p = 0,04$).

The MELD score values were obtained in the preoperative evaluation of LTx candidates, but it can be observed that it presents light discriminating power through AUC (0.62 95% CI(0,48-0,76, $p = 0.04$) in predicting Retot after LTx, corroborating with other studies, which observed that the score MELD was not only a predictor of mortality, but also a predictive of respiratory failure and extubation time after LTx [4,8].

The SAPS 3 score was not designed to be representative of all patient types, especially in specific areas or individual types of disease, as it was performed in the general ICU population. Therefore, external validation is important before applying this score to any type of patient, such as surgical patients. However, some studies report that the SAPS 3 prediction score has proved to be a useful tool for verifying patients in need of greater care and for the very evolution of high-risk surgical patients, and may be applied[16]. Articles on the use of the SAPS 3 score as a predictive factor of Retot after LTx are scarce in the literature to discuss the positive findings of the use of the score found in the present study.

The values of SOFA in the 3rd day were significantly different between the studied groups, being in the Retot group was (10 [8-10]) and in the No Retot was (8 [8-9]). Corroborating with the current study, Huang et al observed that the SOFA score of patients who developed postoperative LTx respiratory failure on the second day was associated with an increase in the SOFA score value compared to patients without ARF (acute respiratory failure). (8.1 ± 3.4 vs 4.9 ± 1.8 , $p < 0.001$) [29]. In a similar study, but with a group of patients after cardiac surgery, they found a SOFA

value (6.9 ± 2.6) and a predictor of retot [30]. Jaber et al, study showed that certain risk factors were specific to non-airway failure (non-obese status, SOFA score ≥ 8). SOFA scores that increase by about 30% during hospitalization are associated with mortality of at least 50% [9].

The study has certain limitations and strengths requiring discussion. First, it wasn't possible to evaluate and compare the risk factors for reintubation related to the airway failure in present study. The correct classification non-airway failure in extubation was defined by two authors, but none of them studied and applied this term in patients after transplantation[9]. Second, this pragmatic non-interventional observational study reflected Brazil ICU practices in "real life". Some specific risk factors airway, such as cough strength determined using a peak flow system, rapid shallow breathing index, maximal inspiratory and expiratory pressures or airway occlusion pressure, were evaluated and practiced by physiotherapists, however not all ICUs have this professional present 24 hours day. The present study also demonstrated the strength of this observational study, which sought identify risk factors and predictive indexes that can be accessible to a multidisciplinary team and assist in safe and early extubation this pragmatic non-interventionist observational study.

Conclusion

The main independent predictors of Retot in patients after LTx in the findings of this study was in period pre operative the MELD score, intraoperative the BAR score and period postoperative the SOFAS in the 3rd day and SAPS 3 scores, such as VAP.

References

1. Agostini APRA, Boin IF, Tonella RM, Heidemann AMS, Falcão ALE et al. Mortality Predictors After Liver Transplant in the Intensive Care Unit. *Transplant Proc.* 2018. 50: 1424-1427;
2. Miu T, Joffe AM, Yanez ND, Khandelwal N, Dagal AHC et al. Predictors of reintubation in critically ill patients. *Respirat Care.* 2014. 59(2): 178-185.
3. Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(12):1294–1302.
4. Avolio AW, Gaspari R, Teofili L, Bianco G, Spinazzola G et al. Postoperative respiratory failure in liver transplantation. Risk factors and effect on prognosis. *Plos one.* 2019; 14(2): e0211678.
5. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):489–493.
6. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonnevile R, Cabello B, Jaber S, Azoulay E, Castanares-Zapatero D, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1256–1263.
7. Vignon P, Repesse X, Begot E, Leger J, Jacob C, Bouferrache K, Slama M, Prat G, Vieillard-Baron A. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1022–1032.
8. Duarte RP, Silva AMO, Tonella RM et al. Modelo for end-stage liver disease score before hepatic transplantation and root mean square of the diaphragmatic dome affect postoperative extubation time. *Transplantation Proc.* 2018; 50(3): 776-778.
9. Jaber S, Quintard H, Cinotti R et al. Risk factors and outcomes for airway failure versus non-airway failure in the intensive care unit: a multicenter observational study of 1514 extubation procedures. *Critical Care.* 2018; 22:236.
10. Cardoso FS, Karvellas CJ. Respiratory Complications Before and After Liver Transplant. *J Intensive Care Med.* 2019 May;34(5):355-363.

11. Nafiu OO, Carello K, Lal A et al. Factors Associated with postoperative prolonged mechanical ventilation in pediatric liver transplantation recipients. *Anesthesiology Research and Practice*. 2017; 1-8;
12. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sev-Pereira T, Stucchi RSB et al. The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation - A retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arq. Gastroenterol*. 2008; 45(4): 275-283.
13. Junior IDC, Stucchi RSB, Yoko Udo, Boin IFSF . Application of the BAR score as a predictor of short- and long-term survival in liver transplantation patients. *Hepatology International*. 2015, 9(1):113–119).
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985. 3(10): 818-829;
16. Falcão ALE, Barros AGA1, Bezerra AAM, Ferreira NL, Logato CM et al. The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. *Ann. Intensive Care*. 2019. 9:18.
17. Chihara Y, Egawa H, Oga T, Tsuboi T, Handa T et al. Predictive factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complications after living donor liver transplantation. *Plos One*. 2013. 8(12): e81417.
18. Magalhães CBA, Nogueira IC, Marinho LS, Daher EF, Garcia JHP et al. Exercise Capacity Impairment can predict postoperative pulmonar complications after liver transplantation. *Respiratory*. 2017; 94: 272-278

19. Bhangui P, Bhangui P, Gupta N et al. Fast tracking in adult living donor liver transplantation: A case series of 15 patients. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2018; 62(2): 127-130.
20. Ferraz Neto BH, Afonso RC, Hidalgo R, Thomé T. Sistema BAR de pontuação: potencial preditor de mortalidade no transplante hepático. *JBT J Bras Transpl*. 2014;17(1):1-137.
22. Li J, Wang C, Jiang Y et al. Immediate versus conventional postoperative tracheal extubation for enhanced recovery after liver transplantation. *Medicine*. 2018; 97:45.
23. Souza AB, Rodriguez, Motta FL, Brandao ABM, Marroni CA. The cost of adult liver transplantation in a referral center in southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2019; 56(2): 165-171.
24. Taner CB, Willingham DL, Bulatao IG, Shine TS, Peiris P, Torp KD, et al. Is a mandatory Intensive Care Unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:361-9
25. Duarte RP, Sentanin AC, da Silva AMO, Tonella RM, Duarte GL et al. Diaphragm muscle surface electromyography in patients submitted to liver transplant and eligible for extubation. *Transplant Proc*. 2017. 49(4):829-831
26. Barbariol F, Vetrugno L, Pompei L, De Flaviis A, Rocca GD. Point of care ultrasound of the diaphragm in a liver transplantation patients with acute respiratory failure. *Crit Ultrasound J*. 2015; 7:3.
27. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *European Respiratory Review* 2018 27: 180029; DOI: 10.1183/16000617.0029-2018

28. Bravo LG, Coelho GR, Campos MFA, Girão ES et al. Risk factors associated pneumonia in post operative early liver transplant. JBT J Bras Transpl. 2015; 18(1): 1-33.
29. Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC. Pre-Operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation. Plos One. 2011. 6(8): e22689.
30. Shoji CY, Figueiredo LC, Calixtre EM, Rodrigues CDA, Falcão ALE et al. Reintubation of patients submitted to cardiac surgery: a retrospective analysis. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(2):180-187.

Table 1- General demographic characteristics and descriptive analysis of the studied population

Variables Analyzed	Mediana Median	Q1-Q3 ST	Frequency (%)	Overall
Pré Operative				
Ages (years)	57	54-57		237
Gender				
Male			174(73,4)	237
Female			63(26,6)	
BMI (Kg/m ²)	29,3	30,9 -34,6		237
Indication of LTx				
Hepatitis Vírus C			110(46.4)	
Criptogenica			38 (16)	
Alcoholic			46(19,4)	
Hepatitis Vírus B			15(6,3)	237
Autoimmune			7(3)	
Others reasons			21 (49,7)	
Comorbidities				
Hypertension			62 (26)	
Diabetes Mellitus			57 (24)	
Renal insufficiency			1 (0,4)	237
Alcoholism			77 (32)	
Smoking			46 (19)	
Heart insufficiency			0	
Renal insufficiency cronic			4(1,7)	
CHILD			38 (16)	
A			42 (17,7)	126
B			46 (19,4)	
C				
MELD	17	14,5-17,7		237
Intra operative				
BAR	12	11-12		237
Post Operative				
APACHE II	16	16,2-17,6		237
APACHE II mortality	24	26,2-30,3		237
SAPS 3	9	11,9-15,7		237
Mortality			60 (25,3)	

Legend: (%): percentage; Q1-Q3: quartis; T: standard deviation; BMI: body mass index; Kg / m2: kilogram per cubic meter; LTx: liver transplantation; Retot: orotracheal reintubation; CHILD: Child-Pugh; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Mort APACHE II: Acute Mortality Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score. SOFA 3º: Sequential Organ Failure Assessment Score third and fifth day of length of stay ICU.

Table 2- Descriptive analysis and comparisons between reintubation (Retot) and nonreintubation (Non Retot)

Variables	RETOT N= 38		No RETOT N= 199		P value
	M [Q1-Q3]	Freq (%)	M [Q1-Q3]	Freq (%)	
Pre Operative					
Age (years)	57 [54,2-57,2]		56 [49,2-57,5]		0,54
Gender					
Male		26 (15)		147 (85)	0,48
Female		12 (18,8)		52 (81,2)	
BMI (Kg/m2)	27,7 [28,6-44,0]		29,7[30,4-33,9]		0,94
CHILD					
A		7(18,4)		31(15,6)	0,76
B		5 (13,2)		37 (18,6)	
C		9(23,7)		37 (18,6)	
MELD	19[11,7-21,2]		17 [14,4-17,7]		0,54
Intra Operative					
BAR	14 [12-16]		11 [11-12]		0,01*
Post Operative					
Mortality		22 (57,9)		38 (19,1)	<0,001*
VAP		8 (21,1)		4 (2,0)	<0,001*
Time MV (days)	6 [5-19]		1 [1-3]		<0,001*
Length of stay ICU (days)	14[16-32]		4 [5-7]		<0,001*
Use of VNI		25 (65,8)		49 (24,6)	<0,001*
Hospitalization time (days)	16 [19-24]		24[26-44]		<0,001*
SOFA	10 [8-10]		8 [7-8]		0,27
SOFA 3° day	10 [8-10]		8[8-9]		<0,001*
SAPS 3	47 [43,5-53,9]		41[41,2-44]		0,03*
Mortality SAPS 3	13 [14,1-28,9]		7[10,1-13,7]		0,03*
APACHE II	16 [15,4-18,9]		16 [16,1-17,6]		0,67
Mortality APACHE II	24 [23,8-33,9]		24 [25,9-30,5]		0,69
Need of Re-Tx	3 (7,9)		12 (6)		0,66

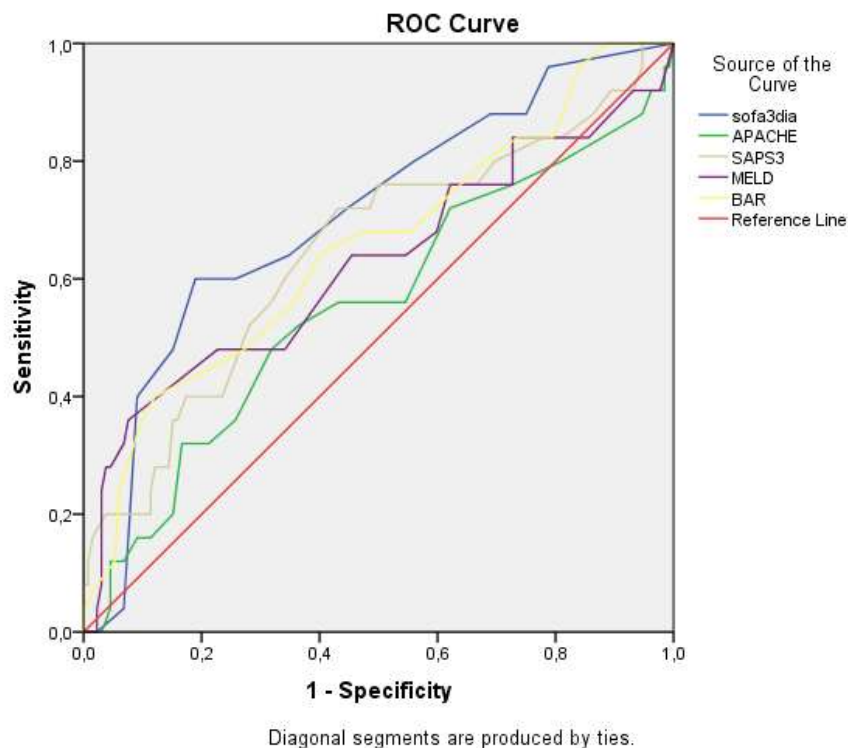
Legend: Retot: orotracheal reintubation; Q1-Q3: quartis ; M: Median; (%): percentage; BMI: body mass index; Kg / m2: kilogram per cubic meter; LTx: liver transplantation; VAP: ventilator associated pneumonia; MV: mechanical ventilation; ICU: Intensive Care Unit; NIV: Noninvasive Ventilation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; CHILD: Child-Pugh; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BAR: Balance of Risk Score; Re-Tx: liver transplantation. * p<0.05*

Table 3- Multivariate logistic regression analysis for the study of risk factors reintubation in relation to the variables MV time (days), used of NIV, VAP, BAR and SAPS3.

Variables	IC 95%	OR	P value
Intra Operative			
BAR	1,02-1,36	1,18	0,02
Post Operative			
MV time (days)	0,99-1,01	1,04	0,06
Use VNI, n (%)	0,96-9,68	3,05	0,05
VAP, n(%)	1,04-108,3	10,6	0,04
SAPS 3	0,99-1,09	1,04	0,07

Legend: CI 95%: confidence interval for OR; OR: odds ratio; MV: mechanical ventilation; VNI: Non-invasive ventilation; VAP: ventilator associated pneumonia SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score BAR: Balance of Risk Score. * p<0.05

Figure 1- ROC curve of SOFA 3rd day, APACHE II, SAPS 3, MELD and BAR scores at the end of Retot probability of patients after LTx in ICU.



Legend: ROC: Receiver Operating Characteristic; SOFA 3o dia: Sequential Organ Failure Assessment Score third day APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SAPS 3: Simplified Acute Physiology MELD: Model for End-Stage Liver Disease BAR: Balance of Risk Score



Apresentação oral

324

AO-062

Possíveis fatores preditivos de reintubação após transplante de fígado

Ana Paula Ragoneto dos Anjos¹, Ilka de Fátima Santana Boin¹, Aline Maria Heidemann¹, Rodrigo Marques Tonello¹, Lígia dos Santos Roceto Ratti¹, Antonio Luis Eiras Falcão¹, Luciana Castilho de Figueiredo¹, Luiz Cláudio Martins¹

¹Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP), Brasil

Objetivo: Avaliar os fatores preditivos de reintubação (ReTOT) em pacientes após transplante de fígado na Unidade de Terapia Intensiva. Universitário.

Métodos: Estudo retrospectivo de análise em banco de dados de Hospital Universitário. Analisado o período de 2013 a 2016. As variáveis de SOFA, SAPS, MELD, CHILD, APACHE II, BAR (Balance of Risk Score), tempo de UTI, e ventilação mecânica (VM), necessidade de outros procedimentos cirúrgicos após o transplante e uso de VNI, foram correlacionadas com a ReTOT. Análise Estatística: Mann-Whitney test, análise de regressão e curva ROC.

Resultados: Cento e quarenta e nove indivíduos e destes 26(17,4%) foram reintubados. A análise comparativa entre os indivíduos ReTOT e não ReTOT, em relação as variáveis PAV, óbito, tempo de VM, tempo de UTI, uso de VNI, MELD, SAPS, BAR e necessidade de outros procedimentos cirúrgicos após o transplante, foram diferentes significativamente com $p < 0,001$. Na análise de regressão univariada, os fatores preditivos de ReTOT foram o tempo de UTI (OR:1,08; CI: 1,02-1,13 e $p=0,002$), uso de VNI (OR: 0,07; CI: 0,01-0,45 e $p=0,004$) e taxa de óbito (OR: 14,8; IC: 2,67-82,6 e $p=0,002$). Na análise da curva de ROC os escore de MELD, SAPS e BAR apresentaram sensibilidade e especificidade $> 0,70$.

Conclusão: Os MELD, SAPS e BAR, assim como a taxa de óbito, tempo de UTI e uso de VNI, em conjunto, melhor predizeram a reintubação nesta casuística.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, através da análise de banco de dados, no período entre 2004 e 2005 e 2008 a 2013, envolvendo 4.452 pacientes maiores de 18 anos, submetidos a cirurgia cardíaca, exceto transplante e cirurgia de emergência, registrando as taxas de transfusão de concentrados de hemácias, unidades de crioprecipitado, plasma fresco congelado, concentrados de plaquetas e a incidência de reoperação por sangramento por sangramento mediastinal excessivo.

Resultados: Durante a internação na unidade de terapia intensiva, 15,3% dos pacientes receberam concentrados de hemácias, 5% receberam plasma fresco congelado, 3% receberam concentrados de plaquetas e 0,7% receberam unidades de crioprecipitado. A incidência de reoperação por sangramento mediastinal excessivo foi de 7,7%.

Conclusão: Na coorte estudada, as taxas de transfusão de hemocomponentes para correção de potenciais distúrbios da coagulação foram abaixo do esperado para a taxa de reoperação observada, mostrando que possivelmente houve uma atitude proativa da equipe de intensivistas e cirúrgica na indicação de revisão, bem como adesão a estratégia conservadora de transfusão e aos protocolos institucionais vigentes, impactando na utilização de recursos e custos. A transfusão de concentrados de hemácias, embora superior a taxa de reoperação também foi inferior aquela observada na literatura, que é de cerca de 50%.

AO-064

Prognostic scores are feasible tools for mortality prediction in the early postoperative period: a retrospective cohort study

Alexandre Guimarães de Almeida Barros¹, Natalia Lopes Ferreira¹, Filipa Pais Silva², Rui Moreno², Desanka Dragesavac², Nelson Adami Andreollo², Antonio Luis Eiras Falcão¹

¹Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP), Brasil;

²Centro Hospitalar do Lisboa Central - Lisboa, Portugal



Conclusion: Plasma cytokines TNF, IL-6, IL-1 β , INF-7, and tissue factor release in brain-dead donors do not predict PGD in transplant recipients.

<https://doi.org/10.1016/j.jccr.2017.09.145>

Predictive factors of mortality in patients after liver transplantation in the intensive care unit

Ana Paula Ragonete dos Anjos^a, Rodrigo Marques Tonella^b,
Aline Maria Heidemann^b, Ligia dos Santos Roceto Ratti^b,
Claudineia Muterle Logato^b, Luciana Castilho de Figueiredo^b,
Luiz Cláudio Martins^a

^aDepartament of Surgery, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP), Brazil

^bIntensive Care Unit Adult, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas (SP), Brazil

Objectives: Evaluate the predictive factors of mortality in patients after liver transplantation in intensive care unit of the university hospital.

Methods: Retrospective study through a database analysis of a University Hospital. The sample consisted of after liver transplantation patients registered in the database between 2014 and 2015 years. The variables of SOFA, APACHE II, MELD and CHILD scores, the days of hospitalization in ICU, mechanical ventilation time (MV), and reintubation (RETOT) rate were correlated. Statistical analysis: χ^2 test or Fisher exact test, Mann-Whitney test, and logistic regression analysis.

Results: Fifty-eight individuals have been analyzed, and 25.9% died. The days of hospitalization in ICU was the 12 ± 14 days, the time of MV was 180 ± 148 hours, APACHE II value was 17.6 ± 7.3 , SOFA was 8.2 ± 2.7 , and RETOT was 60%. In the multivariate regression, the predictive indexes of the mortality were the mortality given by APACHE II (OR: 1.1 CI: 1.03–1.17, $P = .004$), MV time (OR: 1.02 CI: 1.01–1.04, $P = .001$), and RETOT (OR: 9.06 CI: 1.83–44.9, $P = .007$). The increase of 1 unit in APACHE II mortality increases the risk of death by 10.2%, and each hour of MV increases the risk of death by 2.6%.

Conclusion: The time of MV and the mortality given by APACHE II were the variables that together best predicted death in this study.

<https://doi.org/10.1016/j.jccr.2017.09.146>

received tolvaptan after pediatric cardiac operations at our institution throughout 2015; as a control group, we enrolled 113 pediatric patients (27 neonates, 41 infants, 45 young children) who did not receive tolvaptan throughout 2014.

Results: There was no significant difference in the days of ventilator withdrawal, intensive care unit stay, postoperative discharge days, and adverse events. In the neonatal group, serum Na levels on days 2–4 ($P < .001$, $P = .001$) and serum BUN/Cr levels on days 6–8 ($P = .007$, $P = .02$) were significantly different. The urine volume on day 3 ($P = .006$), serum BUN levels on days 2–4 ($P = .001$, $P = .002$), serum Cr levels on days 1–4 and 6–8 ($P = .017$, $P = .004$, $P = .005$, $P = .012$), and serum Na levels on days 1–4 ($P = .014$, $P < .001$, $P < .001$) were significantly different in the infants group. A significant difference was observed in the urine volume on days 1–3 ($P = .043$, $P = .042$, $P = .007$) in the young children group.

Conclusion: Tolvaptan can be effectively administered to increase the urine output in pediatric patients. However, tolvaptan can mildly affect renal function and serum Na levels adversely.

<https://doi.org/10.1016/j.jccr.2017.09.147>

Prognostic scores

Analysis of autonomic modulation of heart frequency in the time domain of children with hematological cancer submitted to chemotherapy

Cleidiane da Silva Andrade^a, Thays de Paula Barbosa Machado^b,
Jéssica Rodrigues de Sousa^a, Rodrigo Santiago Barbosa Rocha^b,
Marlene Aparecida Moreno^c, Carina Soares Tavares^b,
Larissa Salgado de Oliveira Rocha^d

^aUniversidade Federal do Pará, Belém, (PA), Brazil

^bUniversidade do Estado do Pará, Belém, (PA), Brazil

^cUniversidade Metodista de Piracicaba, São Paulo, (SP), Brazil

^dUniversidade da Amazônia, Belém, (PA), Brazil

Objectives: To analyze the autonomic modulation of heart rate in the time domain of children with hematologic cancer undergoing chemotherapy.

Methods: The study is an observational, cross-sectional, quantitative, and analytical study performed with 60 children aged 3 months to 12 years in the city of Belém in Pará State. Heart rate variability analysis was performed in 2 moments for the 30 cancer volunteers, where the first one started before the first chemotherapy session and the second after the end of the chemotherapy cycle, and compared

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, houve predominância de pacientes adultos com idade acima de 50 anos, corroborando com a maioria das publicações dos países Europeus, Asiáticos, Norte Americanos e do Brasil relacionados ao LTx⁸⁵⁻⁸⁶. As principais indicações para o transplante foram cirrose hepática secundária ao vírus C e carcinoma hepatocelular.

Os achados deste estudo sugerem que o APACHE II, foi escore preditivo de mortalidade após o transplante de fígado ($p=0,0046$). Da mesma forma, Elsayed et al, ao comparar dois grupos de indivíduos, sobreviventes e não sobreviventes ao TX de fígado, demonstraram que o APACHE II apresentou alto nível de significância no primeiro e sétimo dia de internação na UTI, no sentido de predizer a mortalidade após o transplante de fígado, corroborando com demais estudos^{87, 88}.

Na análise multivariada, as variáveis como o tempo de VM e reintubação foram fatores independentes de mortalidade após o transplante de fígado. A literatura define ventilação mecânica prolongada pelo o uso de VM superior a 24-72 horas, tempo próximo da reintubação, pois os fatores ou complicações que ocasionaram necessidade de suporte ventilatório raramente são solucionados em menos de 2 dias⁸⁹. Assim, o tempo de permanência na UTI pode exceder 2 a 3 semanas⁹⁰ aumentando em 40% a mortalidade e o custo hospitalar real dos pacientes submetidos à ventilação mecânica por mais de quatro dias aumenta em até 18 vezes, o que leva a um importante impacto econômico⁹¹.

As complicações da VM incluem aumento de problemas traqueais e laringofaringe, PAV, aumento do trabalho respiratório, disfunção diafragmática induzida pelo ventilador e alteração do fluxo sanguíneo no órgão transplantado⁹²⁻⁹³. O tempo de duração de VM foi maior significativamente no grupo de óbitos (7 dias) do que no grupo não óbito (1 dia). Lee et al, relacionaram a presença de ascites, hipoalbumina e incisões abdominais extensas como principais causas do aumento da duração de VM nestes pacientes⁹⁴. Sendo assim, a VM pode ser considerada fator preditivo de mortalidade^{86,95,96}.

Algumas complicações são inerentes a internação na UTI após a cirurgia de transplante de fígado tais como, lesão por pressão, sepse, complicações pulmonares, PAV, delírio, fraqueza muscular global e a reintubação⁹. No presente estudo, foi observado que 16% dos pacientes foram reintubados durante a internação na UTI, achado semelhante ao estudo de Glenemann et al, com valor de reintubação de 14,8% após o transplante e Chihara et al, com valor de 24%^{96,97}. Em estudo sistemático com análise de 8 trabalhos após o transplante de fígado, observaram que a taxa de reintubação em pacientes que foram extubados ainda no centro cirúrgico foi de 0 a 11%, enquanto no grupo de pacientes que foram extubados na UTI, a taxa de reintubação variou de 0 a 36%⁹⁸. A reintubação gera altos custos hospitalares, o custo médio de transplante hepático no Brasil fica em torno de US\$ 17.367,00, correspondendo 31,9% na Unidade Cirúrgica e 25,3% na UTI⁹⁹.

As consequências da reintubação incluem aumento do uso da VM, internação hospitalar e UTI, exposição a PAV, complicações cardiopulmonares,

comorbidades e mortalidade⁸⁰. A taxa de mortalidade foi elevada no grupo Retot de 57,9% em comparação ao grupo Não retot que foi de 19,1% do presente estudo.

Diante da análise multivariada a PAV e o escore de BAR foram fatores independentes de reintubação nos pacientes após o transplante de fígado. Pacientes submetidos ao transplante hepático apresentam maior risco para desenvolver PAV e complicações respiratórias graves devido ao procedimento cirúrgico complexo, imunossupressão, transfusão hemocomponentes no intra-operatório, encefalopatia grave, exsudato pleural, sangramento volumoso, maior tempo de UTI e necessidade de reintubação¹⁰¹. Corroborando com os achados do presente estudo com outros estudos, a PAV no grupo Retot foi superior 21% (n=8) do que no grupo Não Retot 2% (n=4), $p < 0,001$ preditivo de reintubação¹⁰²⁻¹⁰³.

Apesar da escassez de estudos e literaturas referentes aos escores preditores de reintubação após o transplante de fígado, Magalhães et al, observaram que o tempo de isquemia fria, variável utilizada no escore de BAR, foi preditor de complicações pulmonares após o transplante de fígado¹⁰⁴. Estudos prévios observaram que os pacientes após o transplante de fígado com pontuação de BAR maior que 18, apresentaram prolongamento do tempo de internação na UTI por complicações respiratórias, sobrevida inferior a 80%⁸, e complicações precoces¹⁰⁵. Corroborando com os achados do presente estudo, o escore de BAR apresentou bom poder de discriminação pela AUC (área sob a curva) em prever a reintubação.

O escore SAPS 3 não foi desenvolvido para aplicados em todos os tipos de pacientes na UTI, mas em áreas específicas ou tipos individuais de doenças. Portanto, a validação externa em diferentes tipos de grupos de doentes é importante antes da aplicação desse escore em qualquer tipo de paciente, como pacientes cirúrgicos. Porém, alguns estudos relatam que o escore de predição SAPS 3, mostrou-se ser instrumento útil para a predizer os pacientes que necessitarão de maiores cuidados e para a própria evolução de pacientes cirúrgicos de alto risco, podendo ser aplicado ⁶⁷⁻¹⁰⁶. São escassos na literatura artigos com a temática do uso do escore SAPS 3 como fator preditivo de reintubação após o transplante de fígado para discutir com os achados positivos do uso do escore encontrados no presente estudo.

Os valores do escore de MELD foram obtidos na avaliação pré-operatória dos candidatos ao LTx, porém pôde ser observado que apresenta bom poder de discriminação pela AUC na predição do reintubação após o transplante de fígado, corroborando com outros estudos, os quais observaram que o escore de MELD não foi apenas preditor de mortalidade, mas também como escore preditor de falência respiratória e no tempo de extubação após o transplante de fígado ^{107,108}.

Os valores de SOFA 3º dia foram diferentes significativamente entre os grupos estudados, sendo no grupo Retot foi de (10 [8-10]) e no Não Retot foi de (8[8-9]). Estudos prévios corroboram com o presente estudo ao observarem que o escore SOFA dos pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória no pós-operatório de transplante de fígado no 2º dia, estava associado com aumento da

pontuação do escore comparado com os pacientes sem IRA (Insuficiência respiratória aguda) ($8,1 \pm 3,4$ vs $4,9 \pm 1,8$, $p < 0,001$)¹⁰⁹. Em estudo semelhante, mas com grupo de pacientes após cirurgia cardíaca o SOFA foi preditor de reintubação¹¹⁰, assim como Jaber relataram o escore como fator de falha na extubação orotraqueal⁶⁹. As pontuações do SOFA que aumentam em cerca de 30% durante a internação estão associadas à mortalidade de pelo menos 50%⁶³.

7 CONCLUSÃO

O principal índice e fatores preditivos de mortalidade na UTI após o transplante de fígado foi o escore APACHE II, assim como o tempo de ventilação mecânica e a reintubação.

Os principais índices e fatores preditivos de reintubação após o transplante de fígado no período pré-operatório foi o escore MELD, no período intra-operatório o escore BAR e no pós-operatório o escore SOFA no 3º dia e SAPS 3, assim como a pneumonia associada a ventilação mecânica.

O tempo de internação na UTI e de hospitalização e uso de ventilação mecânica não invasiva não apresentaram relação com a mortalidade e reintubação após o transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

1. Saidi RF. Current status of liver transplantation. Arch Iran Med. 2012; 15: 772-776.
2. Song ATW, Avelino-Silva VI, Pecora RAA et al. Liver transplantation: fifty years of experience. WJG. 2014; 20(18): 5363-5374.
3. Timoteo PAD, Moura FAP, Viana FCV et al. Evaluation of predictive indexes of mortality of patients admitted in the unit of intensive therapy. Journal Med and Health Promotion. 2018; 3(1): 935-945.
4. Jeong S. Scoring systems for the patients of intensive care unit. Acute and critical care. 2018; 33(2): 102-104.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.
6. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB et al. The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation - A

retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arq. Gastroenterol.* 2008; 45(4): 275-283.

7. Tsoris A, Marlar CA. Use of the child pugh score in liver disease. 2020. Stat Pearls publish.

8. Ferraz Neto BH, Afonso RC, Hidalgo R, Thomé T. Sistema BAR de pontuação: potencial preditor de mortalidade no transplante hepático. *JBT J Bras Transpl.* 2014;17(1):1-137.

9. Cannon JA. *Transplantation Bulletin.* 1956; 3:70

10. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN et al. Hemotransplantation of the liver in humans. *Surg Ginecol Obstet.* 1963; 117: 659-76

11. Pacheco L. Transplante de fígado no Brasil. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(4): 223-224.

12. Fung JJ, Todos S, Jain A et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine related complications. *Transplant Proc.* 1990; 22(1): 6-12.

13. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplantation Proc.* 2004; 36(4): 929-30.

14. RaiaS, Nery JR. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2(8661): 497.

15. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. RBT. 2019 XXV:4.
16. Farkos S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014; 4(5): a015602
17. Costa JKL, Assis SLM, Brilhante V et al. Epidemiological profile of cirrhosis of liver patients treated at the Outpatient of Hepatology Of Medical Specialties CESUPA Center (CEMEC) in Belem - PA GED gastroenterol. endosc. dig. 2016; 35 (1): 01-08
18. Faria LC, Lima AS, Clemente WT. Liver transplantation in patients with hepatitis C liver cirrhosis. Rev Med Minas Gerais. 2011; 21(4): 449-454.
19. Makdad AA, Lopez AD, Shahrz S et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Medicine. 2014; 12: 145.
20. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. WJG. 2014; 20(23): 7312-7324.
21. Esparza MM, Manzano MT, Alcaraz AJR Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. World J Gastroenterol. 2015 Nov 7; 21(41): 11522–11541.
22. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs A et al. Livercirrhosis. The Lancet. 2014; 383(9930): 1749-1761.

23. Gonzalez MA, Goldenberg A, Trevino T et al. Resultados do tratamento cirúrgico do carcinoma hepatocelular. *Einsten*. 2004; 2(4): 292-7.
24. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N et al. Risk factors na prevention of hepatocellular carcinoma in the era precision medicine. *J Hepatol*. 2018; 68(3): 526-549.
25. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias *Rev. Assoc. Med. Bras.*. 2013; 59(5).
26. John U & Hanke M. Liver cirrhosis mortality, alcohol consumption and tobacco consumption over a 62 year period in a high alcohol consumption country: a trend analysis. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 822.
27. Mueller S. Does pressure cause liver cirrhosis? The sinusoidal pressure hypothesis. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28; 22(48): 10482–10501.
28. Faria R, Santos J, Almeida P et al. Cirrose hepática revisitada- a proposito de uma caso clinico. *J Port. Gastroenterol*. 2012; 19(4): 209-214.
29. Leite AB, Mattos AA, Mattos AZ et al. Risk factors for nonalcoholic steatohepatitis in cryptogenic cirrhosis. *Arq. Gastroenterol*. 2012; 49(4): 245-250.
30. Codes L, Schinoni MI, Freitas LA et al. Acute cryptogenic hepatitis: a heterogeneous entity, with possible complications. *J Bras Patol Med Lab*. 2006; 42(4): 293-298.

31. Rezayat AA, Mohadam MD, Nour MG et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sage Open Medicine*. 2018; 6: 1-12.
32. Andrade ARCFN, Cotrim HP. Nonalcoholic steatohepatitis in post transplantation liver. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64(2):187-194.
33. Marschisello S, Di Pino A, Scicali R et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: An Overview. *Int J. Mol-Sci*. 2019; 20: 1948.
34. Bernal W and Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl j med*. 2013; 369;26.
35. Stravitz RT and Lee WM. Acute liver failure. *The Lancet*. 2019; 394(10201): 869-881.
36. Ferrazzo S, Vargas MAO, Gomes DC et al. Serviço especializado em transplante hepático em um hospital universitário: um estudo de caso. *Texto Contexto Enferm*, 2017; 26(2):e2630015.
37. Portela MP, Neri EDR, Fonteles MFF o custo do transplante hepático em um hospital universitário do brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 322-6.
38. Soárez PC, Amanda Nazareth Lara AN, Sartori AMC et al. Healthcare resource utilization and costs of outpatient follow-up after liver transplantation in a university hospital in São Paulo, Brazil: cost description study. *Sao Paulo Med J*. 2015; 133(3):171-8.

39. Garcia, V.D; Vitola S. P; Pereira, J.D. História dos transplantes. In: GARCIA, Clotilde Druck; PEREIRA, Japão Droze; GARCIA, Valter Duro (Eds.). Doação e transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Segmento Farma, 2015. p. 1–22.
40. Laurent GG, Turner O, Tamotsu S. Intensive Care Unit prognostic scoring systems to predict death. A cost-effectiveness analysis. Crit Care Med. 1998; 26(11):1842-1849.
41. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. Am J Gastroenterol. 1982; 77: 633-638.
42. Killip T & Kimball JT. Treatment of myocardial infarct in a coronary care unit. Am J Cardio. 1967; 20: 457-464
43. Zimmerman JE, Kramer AA. A history of outcome prediction in the ICU. Curr Opin Crit Care. 2014;20(5):550-6.
44. Keegan MT & Soares M. What every intensivist should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(3):264-269;
45. Ramesh CS. Statistical bases and clinical applications of severity of illness scoring in the intensive care unit. Current Opinion in Crit Care. 1999; 5(3): 180.
46. Rawls J. Uma teoria da justiça. 2 edição São Paulo. Editora Martins Fontes 2002.

47. Rodrigues-Filho EM, Franke CA, Junges JR. Liver transplants and organ allocation in Brazil: from Rawls to utilitarianism. *Cad. Saúde Pública* 2018; 34(11):e00155817.
48. Andraus W, Haddad L, Rocha-Santos V, D'Albuquerque LAC. Análise dos sistemas de alocação de órgãos para transplantes do aparelho digestivo no Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2013; 46 (3): 237-42.
49. Moraes ACO, Oliveira PC, Fonseca-Neto OCL. The impact of the MELD score on liver transplant allocation and results: an integrative review. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):65-68.
50. Paul Manka, Lars P Bechmann, Frank Tacke et al. Serum sodium based modification of the MELD does not improve prediction of outcome in acute liver failure. *BMC Gastroenterology.* 2013; 3;13:58.
51. Ministerio da Saude. Portaria nº2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova regulamento técnico do sistema nacional de transplantes. *Diario Oficial da Uniao* 2009. 30out.
52. Freeman RB, Harper A, Edwards EB. Excellent liver transplantation survival rates under the MELD/PELD system. *Transplant proc.* 2005; 37:585-8.
53. Massarollo PC, Fernandes JH, Millan LS et al. Efeitos da escala MELD na sobrevida após o transplante de fígado. *JBT.* 2002; 6: 4-9.

54. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
55. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
56. Oliveira MS, Silva RPM, do Valle SCN et al. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(5):1104-9.
57. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–53.
58. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256(5):861-69.
59. Knaus WA, Zimmermann JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1985;9(8):591-7.
60. Moreno RP & Nassar JR AP. Is APACHE II a useful tool for clinical research?. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):264-267.
61. Freitas ERF. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010. 18(3): 07

62. Hissa PNG, Hissa MRN, Araujo PSR. Comparative analysis between two scores in predicting mortality in intensive care unit. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*, 2013 jan-mar;11(1):21-6.
63. Keegan MT, Soares M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):264-269.
64. Freitas GRC, Fonseca-Neto OCL, Carla Larissa Fernandes Pinheiro CLF et al, Relationship between Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and intra-abdominal pressure in intensive care unit. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):256-260.
65. Lambden S, Laterre PF, Levy MM et al. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*.2019; 23:374.
66. Mungan I, Bektaş S, Çavuş MA et al. The predictive power of SAPS-3 and SOFA scores and their relations with patient outcomes in the Surgical Intensive Care Unit. *Turk J Surg* 2019; 35 (2): 124-130.
67. Falcão ALE , Barros AGA, Bezerra AAM et al. The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 18.

68. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E et al. SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the Intensive Care Unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-55
69. Jaber S, Quintard H, Cinotti R et al. Risk factors and outcomes for airway failure versus non-airway failure in the intensive care unit: a multicenter observational study of 1514 extubation procedures. *Critical Care*. 2018; 22:236.
70. Hall BL, Hamilton BH, Richards K, et al. Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals. *Ann Surg*. 2009;250:363-376.
71. Leung JM, Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1080- 1085.
72. Reis PV, Sousa G, Lopes AM et al. Sistemas de classificação da gravidade da doença e mortalidade após cirurgia não cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018; 68(3): 244-253
73. Bruni A, Garofalo E, Pelaia C et al. Patient-ventilator asynchrony in adult critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2019; 85:676–688.

74. Vetrugno L, Guadagnin GM, Brussa A, et al. Mechanical ventilation weaning issues can be counted on the fingers of just one hand: part 1. *Ultrasound J* (2020) 12:9.
75. Aquim EE, Bernardo WM, Buzzini RF et al. Brazilian Guidelines for Early Mobilization in Intensive Care Unit. *RBTI*. 2019;31(4):434-443.
76. Denehy L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive care Med*. 2017; 43(1): 86-90.
77. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP et al. An official American thoracic society/American college of chest physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. Rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1): 120-133.
78. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. Desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul;33(Supl 2):128–36.
79. Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB, Bruells CS, Levine S, Powers SK. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1254–60. 10.
80. Cork G, Camporota L, Osman L et al. Physiotherapist prediction of extubation outcome in the adult intensive care unit. *Physiother Res Int*. 2019; 24(4): e1793.

81. Faria BD, Teixeira APA, Faria ID. Extubation protocol: white card test as important failure predictor in intensive therapy unit. *Fisioterapia Brasil*. 2019; 20(2)
82. Tu CS, Chang GH, Chang SC et al. A Decision for Predicting Successful Extubation of Patients in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6820975.
- 83 Lopes JSC, Jesus PNLG, Machado TO et al. Predictors of extubation failure in intensive care unit- a literature review. · *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 2016 Maio;6(2):179-188.
- 84 Assunção MS, Machado FR, Rosseti HB, Penna HG, Serrão CC., Silva WG, et al. Avaliação de teste de tubo T como estratégia inicial de suspensão da ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006 Jun;18(2):121-5
85. Mendes KDS, Lopes NLC, Fabbris MA. Sociodemographic and clinical characteristics of candidates for liver transplantation. *Acta Paul Enferm*. 2016; 29(2): 128-35.
86. Annamalai A, Harada MY, Chen M, et al. Predictors of mortality in the critically III Cirrhotic patient: Is the Model for End-Stage Liver Disease Enough? *Journal Am Coll Surg*. 2017. 224(3):276-282.
87. Burra P, De Martin E, Gitto S, et al. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19(2): 122-34.

88. Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, et al. Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transpl Proc.* 2015; 47: 1207-1210.
89. Habib S, Berk B, Chang CH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, Eghtesad B, Marcos A, Shakil AO. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transplant.* 2006;12:440-7.
90. Can MG, Ozer A. Prolonged Mechanical Ventilation Predictors in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Bezmialem Science* 2019;7(3):191-7.
91. Trouillet JL, Combes A, Vaissier E, Luyt CE, Ouattara A, Pavie A, et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(4):948-53.
92. Kern H, Redlich U, Hotz H, von Heymann C, Grosse J, Konertz W, et al. Risk factors for prolonged ventilation after cardiac surgery using APACHE II, SAPS II, and TISS: comparison of three different models. *Intensive Care Med.* 2001;27(2):407-15.
93. Liang J, Li Z, Dong H et al. Prognostic factors associated with mortality in mechanical ventilated patients in the intensive care unit. *Medicine.* 2019; 98:42.
94. Levesque E, Hoti E, Azoulay D et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation.* 2012; 94(5): 532-8.

95. Lee S, Jung HS, Choi JH et al. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after liver transplantation due to acute liver failure. 2013; 65(3): 228-236.
96. Chihara Y, Egawa H, Oga T, et al. Predictive factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complications after living donor liver transplantation. Plos one. 2013; 8(12): e81417.
97. Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ et al. Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. J Clin Anesthesia. 2001. 13: 377-382.
98. Lin LM, Kuo SC, Chiu YC, Lin HF, Kuo ML et al. Cost analysis and determinants of living donor liver transplantation in Taiwan. Transplant Proc. 2018. 50(9):2601-2605.
99. Chae MS, KimJ-W, Jung J-Y et al. Analysis of pre- and intraoperative clinical factors for successful operating room extubation after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study. BMC Anesthesiology. 2019; 19:112
100. Souza AB, Rodriguez, Motta FL, Brandao ABM, Marroni CA. The cost of adult liver transplantation in a referral center in southern Brazil. Arq Gastroenterol. 2019; 56(2): 165-171.
101. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? European Respiratory Review 2018 27: 180029;

102. Bravo LG, Coelho GR, Campos MFA, Girão ES et al. Risk factors associated pneumonia in post operative early liver transplant. *JBT J Bras Transpl.* 2015; 18(1): 1-33.
103. Magalhães CBA, Nogueira IC, Marinho LS, Daher EF, Garcia JHP et al. Exercise Capacity Impairment can predict postoperative pulmonar complications after liver transplantation. *Respiratory.* 2017; 94: 272-278.
105. Ma Y, Wang Q, Yang J et al. Comparison of different scoring systems based on both donor and recipient characteristics for predicting outcome after living donor liver transplantation. *Plos One.* 2015.
106. Junior JMS, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi L et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anest* 2010; 60(1): 20-31.
107. Duarte RP, Silva AMO, Tonella RM, Ratti LSR, Boin IFSF. Model for End-Stage liver disease score before hepatic transplantation and root mean square of the diaphragmatic domes affect postoperative extubation time. *Transplantation Proc.* 2018; 50(3): 776-778.
108. Avolio AW, Gaspari R, Teofili L, Bianco G, Spinazzola G et al. Postoperative respiratory failure in liver transplantation. Risk factors and effect on prognosis. *Plos one.* 2019; 14(2): e0211678.
109. Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC. Pre-Operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation. *Plos One.* 2011. 6(8): e22689.

110. Shoji CY, Figueredo LC, Calixtre EM, Rodrigues CDA, Falcão ALE et al. Reintubation of patients submitted to cardiac surgery: a retrospective analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):180-187.

ANEXO 1

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "PREVALÊNCIA DE REINTUBAÇÃO EM PACIENTES DE TRANSPLANTE

Pesquisador: ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49021715.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.240.556

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional e retrospectivo baseado na análise dos registros contidos no banco de dados da UTI Adulto pós-transplante do Hospital de Clínicas da Unicamp em que serão analisados os dados dos pacientes submetidos a cirurgias ou procedimentos hepáticos, que necessitaram de reintubação durante sua permanência na UTI entre outubro de 2014 e setembro de 2015.

Os pesquisadores esclarecem que a doença hepática é responsável por grande número de mortes em todo mundo e é uma das principais causas de hospitalização. Em estágios avançados da falência aguda ou crônica do fígado, câncer hepatocelular e algumas doenças metabólicas a única intervenção eficaz que pode aumentar a sobrevivência destes indivíduos é o transplante hepático. No transplante hepático a incisão cirúrgica na região do abdome submete os pacientes a distensão diafragmática, os quais resultam em 50 a 60% redução da capacidade vital, e 30 % na redução da capacidade funcional residual pulmonar. Em adição o uso de anestésicos e inibidores de dor causam diminuição da tosse e respiração superficial. As complicações respiratórias são as maiores causas de mortalidade e morbidades no período pós-operatório de transplante hepático e incluem atelectasias, efusão pleural, edema pulmonar, e pneumonia. Os cuidados primários pós-operatório incluem ventilação mecânica e admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). Glanemann et al. observaram que 11% dos pacientes após o transplante hepático necessitaram de assistência

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.240.556

ventilatória e 36,1% foram reintubados. As principais complicações da reintubação são as complicações respiratórias, imobilização, tempo prolongado de sedação e de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e aumento dos custos financeiros aos hospitais. Entretanto, está evidente que nos hospitais universitários podem ser observados menores índices de reintubação e seus fatores não estão bem relatados na literatura.

Objetivo: Analisar a taxa de reintubação geral nos pacientes em pós-transplante hepático.

Métodos: Os dados que alimentam o banco de dados são coletados por profissionais treinados e todas as informações colhidas de prontuários são trabalhadas de forma a manter o sigilo da identidade do paciente. Os dados demográficos e as variáveis clínicas analisados serão os seguintes: idade e sexo; tipo de cirurgia/procedimento hepático; comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva, etilismo, tabagismo, insuficiência renal, câncer, hepatite, cirrose hepática); presença de distúrbio pulmonar transitório leve, moderado ou grave, representado pela alteração na relação PaO₂/ FiO₂ na admissão na UTI; presença de complicações pulmonares como pneumonia e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV); tempo de internação na UTI; mortalidade na UTI; relação com os escores SOFA, APACHE II e MELD.

Local de onde serão coletados dados: Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pós-operatória do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Número de participantes estimado na pesquisa: 100 indivíduos.

A pesquisa contará com financiamento próprio. A data de início prevista (coleta de dados) é 15/09/2015.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a taxa de reintubação geral nos pacientes em pós-transplante hepático.

Objetivo Secundário: Caracterizar os pacientes submetidos à reintubação, correlacionando-os com:- Distúrbio transitório de trocas gasosas (DTTG) leve, moderado e grave;- Uso de ventilação mecânica não invasiva (VMNI);- Índices prognósticos em UTI: SOFA, MELD e APACHE II;- Tempo de internação;- Mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: o estudo não acarreta risco direto aos pacientes, uma vez que se trata da análise retrospectiva de informações contidas em banco de dados e os riscos teóricos serão minimizados pela forma sigilosa de tratar tais informações.

Benefícios: os benefícios indiretos incluem o conhecimento do perfil dos pacientes que necessitam de reintubação após serem submetidos aos procedimentos de transplante hepático, e permitir que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.240.556

os profissionais envolvidos no cuidado desses pacientes fiquem mais atentos à essa possível complicação e possam lançar mão de estratégias de desmame ventilatório e fisioterapia respiratória a fim de prevenir a reintubação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero que o estudo proposto é válido e está de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos:

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- 1) projeto de pesquisa;
- 2) folha de rosto, devidamente preenchida, datada e assinada pelo diretor da unidade na qual a pesquisadora tem vínculo;
- 3) Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE e justificam o pedido por tratar-se de estudo retrospectivo em banco de dados da UTI do HC-UNICAMP e à impossibilidade de obtenção do TCLE dos participantes.
- 4) Carta de anuência do diretor das unidade de terapia intensiva do HC-Unicamp, onde serão coletados os dados para o estudo.

Recomendações:

Recomendamos iniciar o estudo (coleta de dados) apenas após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.240.556

aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	folharosto.pdf	02/09/2015 19:28:05	ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Doc2.pdf	02/09/2015 19:29:47	ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	02/09/2015 19:34:00	ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS	Aceito
TCLE / Termos de	Doc1.pdf	02/09/2015	ANA PAULA	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.240.556

Assentimento / Justificativa de Ausência	Doc1.pdf	19:34:42	RAGONETE DOS ANJOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Doc3.pdf	02/09/2015 19:36:12	ANA PAULA RAGONETE DOS ANJOS	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_555208.pdf	04/09/2015 09:40:57		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 23 de Setembro de 2015

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2



INTERNAÇÃO EM UTI

DATA INT HOSP: ____/____/____ DATA/ HORA INT UTI: ____/____/____ :____ PROC:_____
LEITO:____ IDADE:____ SEXO: [] M [] F PESO:ALT:____

HC:____ - NOME:_____
CLÍNICO () CIR ELETIVA () CIR URGÊNCIA () ESPECIALIDADE :_____

MOTIVO:_____
DIAG PRIMÁRIO:_____

DIAG. SECUND./ COMORBIDADES

HAS () CRISE CONVULSIVA () FALÊNCIA CARDIOVASC. ()
DM () EME () FALÊNCIA HEMATOLOGICA ()
ICC () SIND. SECREÇ INAPRO () FALÊNCIA HEPÁTICA ()
IRA () SIND PERDED. SAL () FALÊNCIA RENAL ()
IRC () SIND. MISTA () FALÊNCIA RESPIRATÓRIA ()
PNEUMONIA () SIND. COMPARTIM. () FALÊNCIA NEUROLÓGICA ()
ETILISTA () RABDOMIÓLISE () ME ()
TABAGISTA () ITU () PCR ()
DPOC () DROGADIÇÃO () TVP ()
SARA () ENDOCARDITE () HEMO/ PNEUMOTÓRAX ()
SEPSE () CHOQ. SÉPTICODERRAME PLEURAL ()
SIRS () CHOQ. HEMORRAG. () AVC ()
TEP () CHOQ. CARDIOGÊNICO () OAA/OAC ()
IAM () CHOQ. NEUROGENICO () OUTROS () _____
DLP () ARRITMIA () _____

PROCEDIMENTOS:

CARDIOVERSÃO () EEG () DRENAG. TORAC. ()
BIA () TOT () EXT _____ PUNÇÃO TORAC ()
HEMOTERAPIA () RE - TOT () PIA ()
PLASMAFERESE () TEMPO VM _____ PARACENTESE ()
HEMODIÁLISE () TRAQUEOSTOMIA () S. BLACKMORE ()
TROMBÓLISE () SVD () EDA ()
CATETERISMO () CVC () NUTRIÇ ENTERAL ()
ECOCARDIO () SWAN-GANZ () NUTRIÇ PARENTERAL ()
DOPLER TRANSCR () DISSECÇÃO VENO () CINTILOGRAFIA ()
PROTOCOLO ME () LCR () RESSONÂNCIA ()
PIC () BAL () TOMOGRAFIA/ANGIOCT ()
DVE () SEM EVENTOS ()
REVISÃO CIRURG () _____ OUTROS () _____

COMPLICAÇÕES:

PNEUMONIA () POLIURIA () FALÊNCIA CARD/CIRCUL. ()
PAV () DIAB. INSIPIDUS () FALÊNCIA NEUROLÓGICA ()
SARA () SIND PERDED. SAL () FALÊNCIA HEMATOLOGICA ()
SEPSE () SIND. SECREÇ INAPRO () FALÊNCIA HEPÁTICA ()
SIRS () SIND. MISTA () FALÊNCIA RENAL ()
IAM () SIND. COMPARTIM. () FALÊNCIA RESPIRATÓRIA ()
HAS () CHOQ. SÉPTICO () RABDOMIÓLISE ()
AVC () CHOQ. NEUROGEN. () PNEUMOTÓRAX ()
ITU () CHOQ. HIPOVOLEM. () DERRAME PLEURAL ()
TEP () CHOQ. CARDIOGEN () ARRITMIA () _____
PCR () CHOQ. HEMORRAG. () DIST. ELETROLÍTICO ()
ME () TVP () QUAL? _____

CRISE CONVULSIVA () DELIRIUM () OUTROS () _____

ÍNDICE DE QUALIDADE:

ERRO MEDICAÇÃO () QUEDA DE PACIENTE () PERDA CAT PIC ()
 LESÃO CONTENSÃO () EXTUBAÇÃO ACID. () PERDA CAT CENTRAL ()
 PERDA CAT ARTERIAL () FLEBITE () ÚLCERA PRESSÃO () _____ QUANTAS ()
 PERDA SNE () OUTROS () _____

ÓBITO () ALTA CLÍNICA () DATA: HORA:
< 48H () CDI () < 24H () TRANSF:

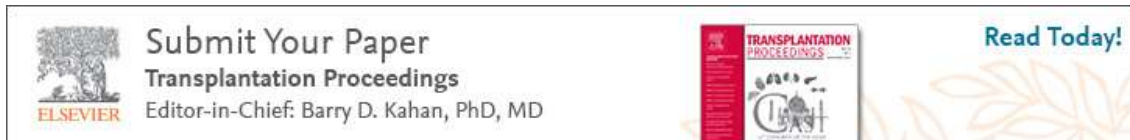
APACHE II

T ^o =	<u>DÇ CRÔNICA</u> () DÇ RENAL CRÔNICA () CIRROSE HEPÁTICA () ICC GRAU IV () DPOC SEVERA () IMUNOCOMPROMETIDO <u>CATEGORIA DIAGNÓSTICA =</u> () NÃO CIRÚRGICO () CIRURGIA ELETIVA () CIRURGIA URGÊNCIA <u>APACHE=</u> <u>MORTALIDADE=</u> <u>MORT. AJUSTADA =</u>
PAM=	
FC=	
FR=	
FIO ₂ =	
pH art=	
PaO ₂ art= grad =	
PaCO ₂ art= HCO ₃ =	
NA ⁺ =	
K ⁺ =	
Cr= com IRA () sem IRA ()	
Ht=	
LEUCÓCITOS=	
GLASGOW=	

<u>SOFA ENTRADA</u>	<u>SOFA 2</u>	<u>SOFA 3</u>
PLAQ.		
CR.		
BIL.		
PO2		
PAM		
GL		
TOTAL =		
EUROSCORE =		

SAPS 3=

ANEXO 2



Can I use material from my Elsevier journal article within my thesis/dissertation?

Yes. Authors can include their articles in full or in part in a thesis or dissertation for non-commercial purposes.

As an Elsevier journal author, you have the right to Include the article in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially) whether in full or in part, subject to proper acknowledgment; see the Copyright page for more information. No written permission from Elsevier is necessary.

This right extends to the posting of your thesis to your university's repository provided that if you include the published journal article, it is embedded in your thesis and not separately downloadable.

Journal author rights

In order for Elsevier to publish and disseminate research articles, we need publishing rights. This is determined by a publishing agreement between the author and Elsevier. This agreement deals with the transfer or license of the copyright to Elsevier and authors retain significant rights to use and share their own published articles. Elsevier supports the need for authors to share, disseminate and maximize the impact of their research and these rights, in Elsevier proprietary journals* are defined below:

For subscription articles	For open access articles
Authors transfer copyright to the publisher as part of a journal publishing agreement, but have the right to: • Share their article for Personal Use, Internal Institutional Use and Scholarly Sharing purposes, with a DOI link to the version of record on ScienceDirect (and with the Creative Commons CC-BY-NC- ND license for author manuscript versions) • Retain patent, trademark and other intellectual property rights (including research data). • Proper attribution and credit for the published work.	Authors sign an exclusive license agreement, where authors have copyright but license exclusive rights in their article to the publisher**. In this case authors have the right to: • Share their article in the same ways permitted to third parties under the relevant user license (together with Personal Use rights) so long as it contains a CrossMark logo, the end user license, and a DOI link to the version of record on ScienceDirect. • Retain patent, trademark and other intellectual property rights (including research data). • Proper attribution and credit for the published work.

***Please note that society or third party owned journals may have different publishing agreements. Please see the journal's guide for authors for journal specific copyright information.**

****This includes the right for the publisher to make and authorize commercial use, please see "Rights granted to Elsevier" for more details.**

R

Referência:

Elsevier. <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>, 18 de nov.,2020.