UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

BETINA BITTENCOURT

FATORES ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA NO PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Porto Alegre
2022

BETINA BITTENCOURT

FATORES ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA NO PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Jefferson Piva
Coorientadora: Prof. Sandra Vieira

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Bittencourt, Betina
Fatores associados à ventilação mecânica prolongada no pós-operatório de transplante hepático pediátrico / Betina Bittencourt. -- 2022.
55 f.
Orientador: Jefferson Piva.

Coorientador: Sandra Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. transplante hepático. 2. ventilação mecânica. 3. criança. 4. unidade de tratamento intensivo pediátrico. 5. período pós-operatório. I. Piva, Jefferson, orient. II. Vieira, Sandra, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BETINA BITTENCOURT

FATORES ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA NO PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Jefferson Piva

Coorientadora: Prof. Sandra Vieira

Porto Alegre, 23 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Themis Reverbel da Silveira
Hospital da Criança Santo Antônio - HCSA

Dr. Carlos Oscar Kieling
Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Prof. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Agradecimentos

Acima de tudo, gostaria de agradecer à Deus, pois, sem ele, nada seria possível.

Dito isto, a minha família: meu pai Gilberto, minha mãe Estela e meu irmão Gabriel. Sem o apoio, o cuidado e o carinho que vocês tiveram comigo, amenizou todo a pressão que o mestrado trás.

Ao meu noivo Pablo, o meu mais sincero obrigado, me amparaste nestes últimos anos, intensos e cansativos, sempre proporcionando o suporte necessário para seguir em frente.

A minha mais eterna gratidão, ao meu Orientador Professor Jefferson Piva, que se antes, já possuía a minha admiração, pode ter certeza de que ela se multiplicou com seu excelente e impecável trabalho neste estudo, não mediste esforços para que tudo ficasse perfeito.

A minha coorientadora, Professora Sandra Vieira, que trouxe sua expertise para este estudo, sempre com colocações indispensáveis, o meu muito obrigada.

Como também, não poderia deixar de lembrar da Dra. Cinara Andreolio, que nos auxiliou desde o início, mostrando sua paixão, conhecimento e interesse ao assunto abordado.

Não posso deixar de agradecer também, a aluna de iniciação científica que me ajudou enormemente com a coleta de dados, Bruna Rambo, pode ter certeza que contribuiu, e muito, para chegarmos até aqui.

Um agradecimento ao Dr. Carlos Kieling que me facilitou o acesso a lista dos pacientes transplantados. Como também, aos radiologistas Ronaldo e Iara pela disponibilidade de analisar as radiografias.

Minha gratidão se estende ainda a todos os amigos e colegas que participaram deste momento, trazendo uma palavra de conforto e fazendo com que eu seguisse em frente.

RESUMO

OBJETIVO: identificar os fatores associados ao tempo de ventilação mecânica prolongada (VMp), como aquela maior a 48h no pós-operatório no transplante hepático pediátrico (THP). **MÉTODO**: coorte retrospectiva envolvendo 64 crianças com idade inferior a 18 anos, submetidas ao THP entre os anos de 2016 e 2020 em um centro de referência no sul de Brasil, com permanência mínima na Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP) de 48h após o transplante. Foram avaliadas variáveis clínicas e laboratoriais em 6 momentos diferentes (pré-operatório, transoperatório, admissão à UTIP, na 12ª hora de UTIP, na 48ª hora de UTIP e no momento da extubação). **RESULTADOS**: Cirrose biliar descompensada secundária à atresia biliar ou outras malformações biliares foi a indicação mais frequente THP (48,4%). Em 68,8% dos casos foi utilizado enxerto de doador falecido. A mediana de tempo em VM foi de 28,9 [13,8 – 88,6] horas e quase 32% da amostra necessitaram de VMp. O uso de ventilação não invasiva (VNI) ocorreu em 21,9% dos casos no período pós extubação. Em análise univariada, a VMp foi associada a longos tempos cirúrgicos, o maior uso de derivados sanguíneos, maiores volumes de reposição hídrica transoperatória, níveis elevados persistentes de sódio e cloro séricos no pós-operatório, lactato elevado mantidas até as 48horas e suporte hemodinâmico requerendo altas dose de drogas vasoativas. Em análise multivariável a presença de encefalopatia hepática prévia ao transplante hepático (p= 0,001), cloro sérico imediato elevado (p= 0,010) e escore de drogas vasoativas (VIS) em 48h >25 (p= 0,017) foram fatores independentes associados à VMp no pós-operatório de THP. **CONCLUSÃO**: O tempo prolongado de VM no período pós-operatório THP se associa à presença de encefalopatia prévia, longos tempos cirúrgicos, uso excessivo de derivados sanguíneos, utilização de altos volumes de reposição hídrica transoperatória, alterações eletrolíticas que se prolongam no pós-operatório, altos valores de lactato mantidas até as 48horas e, necessidades de suporte farmacológico hemodinâmico elevado.

Palavras-chave: Transplante Hepático. Respiração Artificial. Criança. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Período Pós-operatório.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to identify the factors associated with prolonged mechanical ventilation time (pMV) as the one greater than 48h in the postoperative period in pediatric liver transplantation (LT). **METHOD**: retrospective cohort study involving 64 children aged under 18 years, undergoing to LT between 2016 and 2020 in a reference center in southern Brazil, with a minimum length of stay of 48 hours in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) after LT. Clinical and laboratory variables were evaluated at six different times (preoperative, intraoperative, admission to the PICU, at the 12th hour in the PICU, at the 48th hour in the PICU and at the time of extubation). **RESULTS**: Decompensated biliary cirrhosis secondary to biliary atresia or other biliary malformations was the most frequent indication (48.4%) for pediatric LT. A graft from a deceased donor was used in 68.8% of cases. The median length of time on MV was 28.9 [13.8 – 88.6] hours and almost 32% of the sample required pMV. The use of non-invasive ventilation (NIV) occurred in 21.9% of cases in the post-extubation period. In univariate analysis, long surgical times, excessive use of blood products, high volume of intraoperative fluid replacement, postoperative (PO) electrolyte imbalances, elevated lactate maintained up to 48 hours, and hemodynamic support requiring high doses of vasoactive drugs were associated with longer duration of MV. In multivariate analysis, the presence of hepatic encephalopathy prior to LT (p=0.001), elevated immediate serum chlorine (p=0.010) and vasoactive inotropic score (VIS) at 48h >25 (p=0.017) were independent factors associated with prolonged MV in the PO period of pediatric LT. **CONCLUSION**: The prolonged length of MV in the PO period of pediatric LT is associated with the presence of previous encephalopathy, prolonged surgical times, excessive use of blood products, infusion of high volumes during the intraoperative period, postoperative electrolyte imbalance, high lactate values maintained up to 48 hours and generous doses of hemodynamic drugs.

Key words: Liver Transplantation. Respiration, Artificial. Child. Intensive Care Units, Pediatric. Postoperative Period.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Demographic and clinical characteristics of 64 children undergoing pediatric liver transplantation (2016 and 2020) in a PICU (Brazil).....40
Tabela 2 – Analysis of preoperative factors associated with duration of mechanical ventilation in the postoperative period of pediatric liver transplantation in a PICU in Brazil 41
Tabela 3 – Analysis of intraoperative factors of liver transplantation associated with prolonged mechanical ventilation in a PICU (Brazil) 42
Tabela 4 – Comparison of postoperative factors between groups of mechanical ventilation less than and/or equal to 48 hours and mechanical ventilation greater than 48 hours 43

LISTA DE SIGLAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
IRA	Injúria Renal Aguda
MELD	*Model for End-stage Liver Disease*
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PELD	*Pediatric End-stage Liver Disease*
PO	Pós-operatório
RCA	Rejeição Celular Aguda
THP	Transplante Hepático Pediátrico
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UTIP	Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico
VIS	*Vasoactive Inotropic Score*
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Não-invasiva
VMPPO	Ventilação Mecânica Prolongada no Pós-operatório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **10**
2 REVISÃO DE LITERATURA **14**
2.1 Transplante Hepático Pediátrico **14**
2.1.1 Manejo no Transplante Hepático Pediátrico 17
2.1.2 Complicações no Transplante Hepático Pediátrico 18
2.2 Ventilação Mecânica Prolongada no Pós-Operatório **20**
3 JUSTIFICATIVA **23**
4 OBJETIVOS **24**
4.1 Objetivo Geral **24**
4.2 Objetivos Específicos **24**
5 METODOLOGIA **25**
5.1 Delineamento do Estudo **25**
5.2 Campo de Estudo **25**
5.3 Amostra **25**
5.4 Coleta dos Dados **26**
5.4.1 Variáveis de interesse 26
5.4.2 Radiografia de tórax 27
5.5 Análise dos Dados **27**
5.6 Aspectos Éticos **28**
REFERÊNCIAS **30**
6 RESULTADOS **35**
6. CONCLUSÃO **51**
APÊNDICE A – AVALIAÇÃO RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS PRÓXIMO 48H **52**
APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS ... **53**
APÊNDICE C– E-MAIL SUBMISSÃO PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE **54**

1 INTRODUÇÃO

O Transplante Hepático Pediátrico (THP), desde sua primeira realização em 1967, configura-se como um procedimento que vem salvando e melhorando a qualidade de vida das crianças com doenças hepáticas agudas e crônicas, neoplasias hepáticas, e desordens metabólicas. A sobrevida do enxerto varia entre as regiões, mas habitualmente situa-se em torno de 80% em cinco anos. Dados norte-americanos (USA) apontam taxas tão altas quanto 91% em 10 anos (WAGENAAR *et al*., 2016). Avanços nas técnicas cirúrgicas, no manejo pós-operatório, na imunossupressão contribuem para essas taxas e é fruto da experiência acumulada pelos centros transplantadores (KOHLI *et al*., 2018; PHAM; MILOH, 2018).

Na América Latina, apenas oito países realizam THP, estando a maior parte das atividades centradas no Brasil e na Argentina (FEIER *et al*., 2016). O Sistema Nacional de Transplantes, no Brasil, data de 1997, e o país é considerado um dos maiores sistemas públicos de transplantes no mundo. A sobrevida no primeiro ano pós-transplante situa-se entre 80 e 90%, semelhante à relatada na América do Norte e Europa (SEDA NETO *et al*., 2012).

As complicações imediatas após o transplante incluem o não funcionamento primário do enxerto, as complicações cirúrgicas, as infecções e a rejeição celular aguda. Já, entre as complicações tardias somam-se às infecções e, aos efeitos adversos das drogas imunossupressoras, as neoplasias e mais raramente a rejeição crônica do enxerto (KOHLI *et al*., 2018; PHAM; MILOH, 2018; DAMASKOS 2019).

Os eventos pós-operatórios (PO) imediatos são complexos, habitualmente assistidos em unidades de tratamento intensivo (UTI) e coordenados por equipe multidisciplinar. As principais complicações pós-operatórias ocorridas em UTI incluem infecção, trombose da veia porta e/ou da artéria hepática, não funcionamento primário do enxerto e complicações envolvendo a imunomodulação. Estima-se que, em pacientes adultos transplantados de fígado, 20% dos pacientes necessitam de readmissão na UTI devido a complicações pós-operatórias (BATES; MARTIN, 2017; KING *et al*., 2018; DAMASKOS *et al*., 2019).

Os estudos pediátricos relacionados a este tema são escassos (QIAN *et al*., 2019; SAHINTURK *et al*., 2021). Estudo recente, com crianças chinesas, demonstrou que a taxa de readmissão em UTI pediátrica (UTIP) pós THP foi de 12,6%, sendo que as infecções e as complicações cirúrgicas foram os principais determinantes da morbimortalidade observada (QIAN *et al*., 2019).

As complicações pulmonares após o transplante hepático adulto e pediátrico compreendem uma importante fonte de morbidade e mortalidade e demanda cuidados

intensivos. Podem ser classificadas em infecciosas (infecção de via aérea superior, pneumonias) e não infecciosas (derrame pleural, atelectasia, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório) (BATES; MARTIN, 2017). Os fatores de risco para o desenvolvimento dessas complicações incluem, tanto situações pré-operatórias quanto eventos transoperatórios (QUADRO 1). (LUI *et al*, 2018; QADIR *et al*., 2018).

QUADRO 1 - Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Complicações Pulmonares no Pós-transplante Hepático

Fatores Pré-operatórios	**Fatores Transoperatórios**
Idade	Implante do enxerto de doador falecido
História de tabagismo	Volume de sangramento
Gravidade da doença hepática	Volume transfundido de sangue e hemoderivados
Doença pulmonar preexistente	Volume de fluidos infundindo
História de diabetes mellitus	VM prolongada
Insuficiência renal prévia	Tempo de isquemia (isquemia fria e isquemia quente)
Necessidade de hemodiálise	
Necessidade de VM pré-transplante	

Fonte: LUI et al., 2018

Neste sentido, destacam-se a presença de comorbidades como a hipertensão pulmonar ou síndrome hepatopulmonar no período pré THP e a lesão pulmonar relacionada à transfusão de sangue ou hemoderivados durante a cirurgia. De uma maneira geral, estas complicações resultam da ineficácia da ventilação ou da oxigenação, ou de ambas. Acarretam ventilação ineficaz as incisões na parede abdominal superior, a presença de ascite ou o desenvolvimento de paralisia do hemi-diafragma direito secundária à lesão cirúrgica do nervo frênico. A presença de atelectasia, derrame ou edema pulmonares e as necessidades de intubação prolongada e de transfusão maciça de sangue e hemoderivados podem ser fatores associados à oxigenação ineficaz (BŁASZCZYK *et al*., 2016)

Há uma tendência à extubação precoce desses pacientes, visto que quanto menor o tempo de ventilação mecânica, menor a sedação, possibilitando uma mobilização mais precoce do paciente. Entretanto, nem sempre a extubação precoce é possível. Esta parece ser significativamente menos provável com o aumento da gravidade da doença hepática, a idade

do paciente, a complexidade da cirurgia e sua duração (BATES; MARTIN, 2017). Nestas situações, a ventilação mecânica prolongada no pós-operatório (VMPPO) se torna necessária.

A definição de ventilação mecânica (VM) prolongada em pediatria não está estabelecida (SAUTHIER; ROSE; JOUVET, 2017). De uma maneira geral, no cenário do TH, define-se Ventilação Mecânica Prolongada no Pós-operatório (VMPPO) como a necessidade de VM por mais de 48h após o procedimento cirúrgico, no receptor adulto (AVOLIO *et al*., 2019). Como já salientado, estudos pediátricos sobre este tema são raros. Alguns estudos propõem extubação na própria sala de recuperação, não comprometendo os resultados do transplante (GURNANEY *et al*., 2018; SAHINTURK *et al*., 2018). Outros estudos propõem que estes pacientes sejam extubados em até 24 horas, sendo a VMPPO definida como um período de VM superior a 24 horas (SAHINTURK *et al*., 2021). Entretanto, na maioria dos estudos a média de Ventilação mecânica situa-se ao redor de 48horas (KUKRETI *et al*., 2014; FERNÁNDEZ-SARMIENTO *et al*., 2022).

A necessidade de VMPPO está associada a complicações como infecções nosocomiais, instabilidade hemodinâmica, lesão pulmonar associada ao ventilador e prolongamento da internação em UTI. Para os pacientes em ventilação prolongada por pressão positiva, pode ainda ocorrer congestão esplâncnica, acarretando deterioração da oxigenação do enxerto com subsequente disfunção do mesmo (AVOLIO *et al*., 2019; SAHINTURK *et al*., 2021).

O transplante ortotópico de fígado é um procedimento complexo, em que o monitoramento e o manejo pós-operatório são essenciais para reduzir complicações e, assim, melhorar os resultados. O manejo no PO imediato envolve os princípios de boa terapia intensiva geral, o que inclui preparação para extubação (BILHARTZ; SHIECK, 2016).

O Programa de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) iniciou em 1995, sendo computados até o momento 230 transplantes realizados, com uma sobrevida do paciente de 95% e 75%, em 1 e 5 anos, respectivamente. O protocolo do programa de THP contempla que todos os pacientes realizem o pós-operatório na Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP) da instituição, onde serão extubados. Diante da estabelecida morbidade associada a VMPPO, faz-se necessário, identificar os aspectos que interferem no prolongamento da VM além de 48 horas, nos pacientes pediátricos transplantados de fígado da nossa instituição. Acreditamos que o entendimento deste cenário propiciará o aprimoramento assistencial, otimizará a aplicação dos recursos disponíveis assim como poderá ser utilizado em outras instituições que realizam este tipo de procedimento.

Diante do exposto, o presente estudo tem como questão norteadora: quais os fatores que influenciam no tempo de ventilação mecânica em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático?

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transplante Hepático Pediátrico

As indicações do THP compõem condições malignas e não malignas que incluem: 1) colestase extra-hepática (ex: atresia biliar); 2) colestase intra-hepática (ex: colestase intra-hepática progressiva familiar, Síndrome de Alagille, colangite esclerosante); 3) desordens metabólicas (ex: defeitos no ciclo da ureia, doença de Wilson, tirosinemia, deficiência de alfa-1 antitripsina); 4) insuficiência hepática aguda; 5) malignidade hepática primária; 6) doenças autoimunes (CUENCA; KIM; VAKILI, 2017). Sendo que a atresia de vias biliares se constitui da condição mais comum para o THP, seguida pelas doenças metabólicas (MESQUITA *et al*., 2008; MOGUL *et al*., 2018; ELISOFON *et al.*, 2019).

O transplante de fígado é indicado principalmente quando o risco de mortalidade pela doença hepática supera o risco inerente do transplante (CUENCA; KIM; VAKILI, 2017). Contudo, o sucesso advindo do THP fez com que cirurgiões e hepatologistas contemplassem também em suas indicações situações não tradicionais. Portanto, o THP está sendo recomendado não só para condições que ameassem a vida, mas também para aquelas cujo objetivo é a melhora da qualidade de vida. Entre estas, pode-se citar: falha no crescimento, prurido intratável, perda da densidade óssea por distúrbios colestáticos, convulsões intratáveis pela doença metabólica e tumores hepáticos na ausência de doença extra-hepática significativa (KOHLI *et al*., 2018).

As contraindicações relativas relacionadas ao THP estão sendo reduzidas através do conhecimento adquirido com a experiência do transplante, o que resulta na melhora do seu manejo clínico (RAWAL; YAZIGI, 2017). Entretanto, as contraindicações absolutas ainda permanecem: tumor maligno extra-hepático não ressecável; insuficiência orgânica de vários sistemas com concomitante falha do órgão em estágio terminal que não pode ser corrigido por um transplante combinado; sepse não controlada; dano neurológico grave irreversível; e defeitos incorrigíveis de limitação de vida em órgãos críticos como coração, pulmões e rins (PHAM; MILOH, 2018).

A avaliação do THP é sempre realizada por equipe multiprofissional composta principalmente por médicos pediatras, gastroenterologistas, cirurgiões, psicólogos, assistentes sociais, enfermeiros, nutricionistas, entre outros. Dentre os objetivos desta avaliação estão: concluir o diagnóstico de doença hepática; tratar todas as causas possíveis de insuficiência hepática; descartar qualquer indicação absoluta ao transplante; amenizar qualquer comorbidade

tratável; otimizar a vacinação, nutrição e educação; e promover educação familiar e do paciente, assim como apoio psicossocial e econômico (CUENCA; KIM; VAKILI, 2017; RAWAL; YAZIGI, 2017).

Os candidatos ao transplante de fígado são alocados na lista de espera através de um conjunto de critérios padronizados que levam principalmente em conta a avaliação do risco de mortalidade através dos escores *Pediatric End-stage Liver Disease* - PELD para crianças com idade inferior a 12 anos e *Model for End-stage Liver Disease* – MELD para crianças com idade superior a 12 anos (PHAM; MILOH, 2018; LUO *et al*., 2019).

A fórmula do PELD considera valores de bilirrubina, albumina, *international normalized ratio* (INR), idade e déficit no crescimento pelo cálculo: 0,480 x Loge (bilirrubina mg/dl) + 1,857 x Loge (INR) - 0,687 x Loge (albumina mg/dl) + 0,436 (se o paciente tiver até 24 meses de vida) + 0,667 (se o paciente tiver déficit de crescimento menor – 2) x 10. A fórmula do MELD considera valores de creatinina, bilirrubina e INR pelo cálculo: 0,957 x Loge (creatinina mg/dl) + 0,378 x Loge (bilirrubina mg/dl) + 1,120 x Loge (INR) + 0,643 x 10 e arredondar para valor inteiro (PHAM; MILOH, 2018).

No Brasil, a seleção dos potenciais receptores para fins de transplante hepático é realizada através da regionalização (quando aplicada), identidade ou compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica do doador, faixa etária, critérios de gravidade e tempo de espera. Considerando a gravidade clínica, prioriza-se o candidato com maior pontuação nos escores PELD/MELD e o tempo em lista. Para efeitos de harmonização, o País triplica os valores do PELD e duplica os valores do MELD para pessoas com idade maior ou igual a 12 anos e menores que 18 anos (BRASIL, 2009).

O THP pode ser realizado através de enxertos de doadores cadáveres quanto de doadores vivos. No Brasil, o transplante intervivos, especialmente para crianças menores, ganha destaque e representa 53,4% de todos os transplantes de fígado pediátricos no país. Cabe destacar também que o primeiro transplante com doador vivo do mundo foi realizado no Brasil, em 1989 (FEIER *et al.*, 2016).

Nesse sentido, o THP proveniente de doador vivo vem se tornado uma alternativa viável tanto para altos como baixos escores de PELD/MELD. Em pesquisa em dois centros de transplante de diferentes continentes, em que se comparou os resultados de doadores vivos com os de cadáveres, evidenciou que receptores com idade igual ou menor de seis anos que receberam o órgão de doador cadáver tiveram uma sobrevida do enxerto estatisticamente menor com necessidade de retransplante. Além disso, foi comprovado que a taxa de complicações

celulares agudas e a rejeição é menor em destinatários do transplante de doador vivo quando comparado com os de doador cadáver (YANKOL *et al*., 2016).

Outra questão que deve ser levada em conta no THP é o tamanho do enxerto em relação ao receptor. O curso das doenças hepáticas pediátricas aponta que a maioria das crianças que necessitam de um transplante são menores de um ano. Isso resulta em uma desproporção entre o tamanho/peso do enxerto do potencial doador com o seu receptor, o que pode gerar uma alta na mortalidade da lista de espera (PHAM; MILOH, 2018).

A fim de suprir essa demanda foi introduzido um método de redução do tamanho de enxerto, mas ao aumentar a oferta de órgãos para a população pediátrica se reduziu consideravelmente para os adultos, além de desabilitar o fígado remanescente. Dessa maneira surgiu a técnica cirúrgica pioneira do fígado dividido, a qual permite o transplante de um fígado doador para dois receptores: um pediátrico e um adulto (HACKL *et al*., 2018).

Essa técnica cirúrgica exige conhecimento por parte do cirurgião, além de uma triagem meticulosa dos possíveis doadores e receptores. Em centros de transplante experientes, os resultados de transplante de fígado dividido podem ser semelhantes aos obtidos no fígado inteiro. Nesse sentido, se otimiza a doação de órgão tanto para adultos como para crianças, reduzindo a lista de espera (HACKL *et al*., 2018).

Nos últimos anos, os resultados após o uso de enxertos variantes, seja eles de doador vivo ou dividido, são comparáveis com enxertos inteiros, como também podem se tornar superiores para o caso de doadores vivos (MOGUL *et al*., 2018).

Outro fator que merece destaque na técnica cirúrgica do transplante de fígado é que nem sempre é possível o fechamento primário da parede abdominal. A incapacidade de fechar cirurgicamente a ferida pode ser secundária à incompatibilidade do enxerto do doador / tamanho do receptor, edema hepático pós-perfusão ou edema intestinal após pinçamento da veia porta com instabilidade hemodinâmica. Já que o fechamento abdominal sob essas condições citadas anteriormente pode causar aumento das pressões intratorácica e intra-abdominal podendo acarretar barotrauma pulmonar, trombose vascular, comprometimento da perfusão renal e obstrução do fluxo hepático (SINGH *et al.*, 2008).

Estudo que analisou 149 transplantes hepáticos pediátricos evidenciou que 11% destes não foi possível o fechamento da parede abdominal e como consequência houve maior tempo de VM e tempo de UTIP quando comparados aos demais transplantados (KUKRETI *et al*., 2014).

2.1.1 Manejo no Transplante Hepático Pediátrico

O manejo no THP é algo complexo e exige acompanhamento rigoroso da equipe a fim de garantir o sucesso do enxerto. A condução para o sucesso do transplante deve iniciar no pré-transplante através de uma abordagem multidisciplinar para que a criança chegue ao momento do transplante na melhor condição possível. Nessa fase se faz necessário otimizar a nutrição e o crescimento, realizar uma avaliação e acompanhamento psicossocial rigorosa com a criança e a família, além de tratar todas as comorbidades e potencializar o esquema vacinal (BILHARTZ; SHIECK *et al*., 2016).

O THP está associado a uma perda considerável de sangue e consequentemente a uma carga significativa transfusão de produtos sanguíneos no transoperatório. Fatores pré-operatórios podem influenciar em um maior sangramento durante a cirurgia como nível de hemoglobina<8,5g/dL; INR >1.5, contagem de plaquetas < 100 x 109/L e duração da cirurgia>10h (KLOESEL *et al*., 2017).

No transoperatório de transplante hepático, os anestesistas devem atentar para o monitoramento preciso da hemodinâmica do paciente, utilizando na maioria das vezes a monitorização invasiva. As metas de balanço hídrico devem apontar na otimização de sequelas ao longo prazo associadas à diminuição do volume de líquidos ou à sobrecarga destes. O uso de vasopressor afeta positivamente o PO, impedindo hipotensão prolongada, reduzindo a transfusão sanguínea e combatendo a síndrome hepato-renal. Bem como, o monitoramento rigoroso da profundidade da anestesia quando adicionado à extubação precoce produz efeito positivo na função do enxerto (PERILLI *et al*., 2016).

O PO imediato necessita de UTIP para o acompanhamento minucioso da criança transplantada. A monitorização é composta por sinais vitais de hora em hora, o que pode incluir pressão arterial invasiva, pressão venosa central e pressão intra-abdominal. Além de controle de débito urinário, densidade urinária, drenos e com isso um balanço hídrico rigoroso.

Nos primeiros dias de PO de THP estes pacientes, durante sua internação em UTIP, tem uma monitorização e controles frequentes das variáveis laboratoriais, tais como: hemograma completo, gasometria arterial, eletrólitos, lactato, função hepática, função renal, tempo de protrombina, tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e tromboelastograma. Dependendo da evolução, a avaliação laboratorial pode ser ampliada, tornada mais frequente e incluir avaliações de cunho microbiológico (aspirados traqueais, culturais de sangue, urocultura) PCR, Citomegalovírus e Epstein Barr.

A fim de avaliar as complicações vasculares no PO de transplante hepático, os pacientes são submetidos ao acompanhamento quase que diário por ultrassonografia com doppler, avaliando fluxo na artéria renal, veias cava e porta, assim como, índice de resistência perfusional hepática e renal. Considerado um exame acessível, econômico e sem radiação, além de fácil realização – no próprio leito do paciente, a ultrassonografia tem se mostrado uma importante ferramenta na detecção precoce de complicações vasculares (CHUNG *et al*., 2018).

A imunossupressão inicia imediatamente após o transplante com a chamada fase de indução que consiste no uso de corticoesteroides endovenosos por vários dias até que o corticoesteroides orais possam ser iniciados. O tacrolimus é o imunossupressor de primeira escolha, inibidor de calcineurina, por apresentar menos rejeição do que a ciclosporina, menos nefrotoxicidade, neurotoxicidade e hipertensão. O tacrolimus é iniciado nos dias 0 a 1 no PO e pode ser adiada até os dias 3 a 5 do PO se for necessário a fim de poupar os rins devido à disfunção renal perioperatória (CHARLTON *et al*., 2018; OTTE, 2016).

O cuidado com os esquemas de imunossupressão torna-se um desafio pela linha tênue entre manter a função do enxerto e episódios de rejeição, infecções, toxicidades medicamentosas e malignidades (HASSAN; NG; AQUL, 2019).

2.1.2 Complicações no Transplante Hepático Pediátrico

As complicações no pós-transplante podem ser divididas em: a) relacionadas ao enxerto e b) não relacionadas ao enxerto (MESQUITA *et al*., 2008). Em relação ao enxerto, as principais complicações nos primeiros 30 dias incluem reoperação e trombose da artéria hepática e veia porta. Nos primeiros 90 dias, complicações com o trato biliar ganham destaque e no primeiro ano as complicações com rejeição celular aguda (ELISOFON *et al*., 2019).

Trombose da artéria hepática é o mais prejudicial para o enxerto, já que é a artéria hepática que fornece o principal suprimento sanguíneo para os ductos biliares (CAPONE; AMIRIKIAN; AZZAM, 2016). Em centro de referência de THP, dos 99 pacientes analisados, 19% apresentaram complicações vasculares. Os eventos arteriais foram os mais comuns e sua ocorrência se dava logo no PO e foi associada a altas taxas de perda e mortalidade do enxerto (ORLANDINI *et al*., 2013).

Em pesquisa que investigou incidência, fatores de risco e desfechos das complicações biliares após o THP, evidenciou que das 134 crianças observadas, 15,7% apresentaram alguma complicação biliar, sendo ela precoce ou tardia. Foram elencados três principais fatores de

risco: 1) idade do transplantado >2 anos; 2) revisão da portoenterostomia de Kasai antes do transplante; 3) trombose da artéria hepática (HSIAO *et al*., 2019).

A maioria os eventos vasculares podem ser facilmente diagnosticados com ultrassonografia com doppler. O tratamento varia de acordo com o momento e a extensão da trombose e pode incluir intervenção cirúrgica ou angioplastia radiológica intervencionista com ou sem colocação de stent (CAPONE; AMIRIKIAN; AZZAM, 2016).

A rejeição celular aguda (RCA) é uma complicação comum no THP, em torno de metade dos transplantados terá pelo menos um episódio de RCA nos primeiros 3 meses. Detectada ainda quando a criança é assintomática por marcadores bioquímicos, se tratada logo não afetará o enxerto a longo prazo e/ou a sobrevida do paciente. Contudo, se não tratada pode levar à icterícia, perda do ducto biliar denominando-se rejeição crônica; e, como consequência pode levar à perda do enxerto e à necessidade de retransplante (KOHLI *et al*., 2019).

As complicações vasculares, assim como o não funcionamento primário do enxerto compõem as principais causas para um retransplante precoce, ou seja, antes dos 30 dias após o primeiro transplante. Na Argentina, em hospital pediátrico de referência, as taxas de sobrevida pós-retransplante hepático foram de 42,4% no primeiro ano e 33,9% após 5 anos (REYES *et al*., 2020), sendo assim pode-se inferir que o retransplante reduz drasticamente a sobrevida no THP.

Já, dentre as complicações não relacionadas ao enxerto ganham destaque: problemas hemodinâmicos, neurológicos, infecciosos, respiratórios e renais (MESQUITA *et al*., 2008).

É considerável o risco de sangramento para pacientes submetidos ao THP, na grande maioria das vezes o sangramento é cirúrgico e necessita de reoperação, em uma parcela mínima, o sangramento pode ser no sistema nervoso central ou quando identificado algum hematoma que requer transfusão sanguínea. Dentre os fatores associados ao risco de sangramento, pode-se elencar: o uso de conduto arterial, cirurgia prévia gastrointestinal, fibrinogênio limítrofe no PO, como também contagem de plaquetas limítrofes tanto no trans como no PO (BORST *et al*., 2018).

Em hospital pediátrico em Boston, o sangramento maciço, aquele em que a perda de sangue estimada excede o volume de sangue circulante dentro um período de 24 horas, ocorreu em 43% das 68 crianças transplantadas de fígado. Como fatores preditivos a este evento foram relacionados: o nível pré-operatório de hemoglogina <8.5 g/dL, o INR >1.5 a contagem de plaquetas <100 109/L e a duração da cirurgia > 10 horas (KLOESEL *et al*., 2017).

Nos Estados Unidos, em centro de referência para transplantados, foi relatado que 21% dos pacientes transplantados apresentaram pelo menos um episódio de sepse severa com

necessidade de cuidados intensivos. As infecções eram de origem principalmente bacteriana com prevalência no sítio de corrente sanguínea (ALCAMO *et al*., 2019).

Injúria renal aguda (IRA) é uma frequente e importante complicação após o transplante hepático. A incidência estimada de IRA em adultos no pós-transplante hepático foi estimada em metanálise como sendo de 40,8% e IRA grave com necessidade de substituição de terapia renal em 7,0%. Adicionalmente, a presença de IRA no pós-transplante foi associada com aumento da mortalidade e falha do enxerto (THONGPRAYOON *et al*., 2019).

No THP, a presença de IRA pode variar muito conforme os critérios utilizados para diagnóstico. A IRA se manifesta na população pediátrica pela alta taxa de infecções antes da cirurgia; tempo operatório prolongado e o alto risco de sangramento e lesão intestinal secundária ao pinçamento da veia cava inferior durante a cirurgia; depleção de volume intravascular, aumento da pressão abdominal e administração de drogas nefrotóxicas no PO. A prevenção da IRA deve contar em todas as decisões do manejo PO na UTI, o que inclui balanço hídrico, tipo de suporte inotrópico, pressão arterial alvo, tipo e dose de medicamento, entre outras (NAHUM *et al*., 2019).

A mortalidade no pós-transplante hepático está relacionada principalmente com infecção/ sepse, falha de múltiplos órgãos, tumores malignos recorrentes, insuficiência respiratória primária e trombose da artéria hepática (ELISOFON *et al*., 2019).

2.2 Ventilação Mecânica Prolongada no Pós-Operatório

Como já citado anteriormente, a VM prolongada ainda não está bem definida na população pediátrica (ROSE *et al*., 2017). Estudos (GARUTTI *et al*., 2015; AVOLIO *et al*., 2019) em adultos pós transplante hepático definem a VMPPO como a necessidade de VM por mais de 48h. Em publicação (SAHINTURK et al., 2021) recente em crianças transplantadas hepáticas, foi utilizada a marca de 24h para delimitar a VMPPO. Entretanto, na maioria dos estudos de THP a mediana de Ventilação mecânica situou-se ao redor de 48horas (KUKRETI *et al*., 2014; FERNÁNDEZ-SARMIENTO *et al*., 2022).

A VM pode ser mantida na população pediátrica em uma boa parcela por fatores subjetivos ao invés de marcadores específicos. Alguns receios de ordem clínica podem prolongar o tempo de ventilação no PO imediato, tais como: a possível dificuldade de obter padrão respiratório eficaz em razão dos prolongados tempos cirúrgicos e anestésicos, a desproporção do fígado transplantado na cavidade abdominal do receptor, a falta de

colaboração de crianças pequenas, assim como, a necessidade de prover analgesia mais intensa nas primeiras horas pós transplante hepático (NAFIU *et al*., 2017).

Estudos trazem que algumas condições podem interferir tanto de maneira positiva como negativa no tempo de VM. Crianças maiores, vir de casa no dia da cirurgia, menores escores de PELD/MELD, e menores volumes recebido no transoperatório de células vermelhas e plasma fresco congelado são fatores relacionados a extubação precoce no PO de THP (GURNANEY *et al*., 2018). Destaca-se também que a encefalopatia hepática, o alto nível de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) no PO e o maior tempo de cirurgia influenciam a VMPPO no THP (SAHINTURK *et al*., 2021).

A extubação precoce no PO de transplante hepático já é adotada há tempos nos adultos em diversos centros de transplante pelo mundo e resulta em menores taxas de reoperação, infecção e trombose vascular (MANDELL *et al*., 2009; LEE *et al*., 2014). Na pediatria, ainda se mostra em pequena escala, contudo já demonstra bons resultados como redução do tempo de UTI e redução do tempo de internação total no pós-transplante. (GURNANEY *et al*., 2018; SAHINTURK *et al*, 2018).

É importante ressaltar que a VM prolongada está associada a piores desfechos como mortalidade, abstinência, pneumonia associada a VM, necessidade de drogas vasoativas entre outros. É sabido que o uso sustentado de VM há progressiva necessidade de sedação, dificultando a mobilização de secreções pulmonares, desrecrutamento alveolar (atelectasias), favorecendo à pneumonia associada VM, a piora na perfusão dos órgãos, e a atrofia diafragmática por desuso (DAMASKOS *et al*., 2019; KOLLISCH-SINGULE *et al*., 2022).

O excesso de sedação contribui para imobilidade prolongada e as consequências deletérias da atrofia por desuso e deterioração da função física; risco de comprometimento cognitivo; e sintomas psiquiátricos. O que resulta em aumento dos dias de ventilação e prolonga o tempo de permanência na UTI, que traduz em aumentos exponenciais no custo (FOSTER, 2016). A sedação está fortemente relacionada à abstinência, delirium e fraqueza adquirida em UTI (GARRETT, 2016).

A pneumonia associada à ventilação (PAV) é uma complicação comum em crianças em uso de VM. O diagnóstico é baseado principalmente na apresentação clínica com uma infecção pulmonar ocorrendo após 48 horas de VM adicionada uma cultura positiva de amostra colhida. Acarreta uso de antibióticos de amplo espectro e antibioticoterapia específica após a identificação do microrganismo causador, além de aumentar de maneira significativa a carga e os custos dos cuidados de saúde (CHANG; SCHIBLER, 2016).

As complicações no uso de VM vão muito além do sistema respiratório, incluem estresse fisiológico, disfunção renal, disfunção gastrointestinal, aumento de pressão intracraniana, complicações das vias aéreas, comprometimento cardiovascular, entre outras (CARVALHO, 1998).

Estudo em adultos trouxe que a ventilação mecânica e a reintubação orotraqueal estão entre os fatores preditivos de morte em pacientes pós transplante de fígado em uma unidade de tratamento intensivo. Como também revelou que a cada hora a mais de VM aumente o risco de morte em 2,6% (AGOSTINI *et al*., 2018).

3 JUSTIFICATIVA

Este estudo se justifica pela sua característica inédita de ser a primeira pesquisa, conhecida até o momento, em âmbito nacional que buscou relacionar a VMPPO de THP a fatores pré, trans e pós-operatórios. Trazendo conhecimento e com isso servindo de base sólida para o aprimoramento do manejo no THP em um país em desenvolvimento.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar fatores associados ao tempo de ventilação mecânica prolongada no pós-operatório no transplante hepático pediátrico.

4.2 Objetivos Específicos

a) Medir a prevalência de VMPPO e sua associação: tempo de UTI, tempo de internação hospitalar, necessidade de terapia de substituição renal, reintervenção cirúrgica e mortalidade.
b) Verificar a influência das características e condições clínico-laboratoriais pré-transplante na necessidade de VMPPO;
c) Determinar a associação de fatores transoperatórios com a necessidade de VMPPO;
d) Identificar fatores pós-operatórios associados com a necessidade de VMPPO;

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo

Coorte retrospectiva realizada entre 2016 e 2020.

5.2 Campo de Estudo

Estudo realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é uma instituição pública e universitária, integrante da rede de hospitais universitários do Ministério da Educação (MEC) e vinculada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

A UTIP dispõe de 13 leitos, apresentando uma média de admissões no período que oscilou entre 550 e 650 internações anuais, com média de permanência de 5,2 dias e mortalidade geral 5 a 7%. Além do programa de transplante hepático infantil, o HCPA é um hospital de referência no Brasil para doenças complexas na área da pediatria tais como: doenças genéticas, cirurgias de via aérea, oncologia pediátrica, incluindo transplante de medula óssea, crianças com intestino curto, entre outras especialidades. A UTIP caracteriza-se também por ser uma unidade de referência para ensino e pesquisa, abrigando os programas de Residência em Medicina Intensiva Pediátrica e de Pediatria, assim como, para os Programas de Residência Multiprofissional em Pediatria.

5.3 Amostra

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos que foram submetidos ao transplante hepático infantil entre janeiro de 2016 e dezembro de 2020 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e realizaram o período pós-operatório de Transplante Hepático na UTIP por no mínimo 48 horas.

O tamanho amostral foi calculado pela diferença na média de Concentrado de Hemácias (ml/Kg) entre os grupos VM prolongada e VM não prologada, tendo uma diferença de 16.1 ml/kg como relevante para o estudo. Para isso foi utilizado a ferramenta PSS Health versão on-line (PSS HEALTH, 2020). Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e desvio padrão de 12 ml/kg para o VM prolongada e 11.33 ml/kg para o VM não prologada (dados de SAHINTURK et al, 2021), chegou-se ao tamanho de amostra total de 71 sujeitos, sendo 7 no

Tratamento e 64 no VM não prologada. Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deveria ser 80 (8 no VM prolongada e 72 no VM não prologada).

5.4 Coleta dos Dados

A coleta de dados foi através de dados secundários com o acesso remoto ao prontuário eletrônico pela pesquisadora principal (BB) e pela assistente de pesquisa (BR). Visando dar uniformidade na coleta de dados, os dados dos primeiros 4 indivíduos foram extraídos em conjunto pela pesquisadora principal e a assistente de pesquisa com a supervisão do orientador (JP). Após este momento, foram divididos os sujeitos de pesquisa, e as 02 pesquisadoras envolvidas nessa etapa coletaram 30 transplantes cada, sendo realizadas reuniões quinzenais para dúvidas e alinhamento das informações.

5.4.1 Variáveis de interesse

Os dados foram coletados em 6 momentos: 1) pré-operatório imediato; 2) transoperatório; 3) PO imediato – entrada na UTIP; 4) 12h após o ingresso na UTIP; 5) 48h após o ingresso na UTIP; 6) após a extubação.

As variáveis que foram coletadas no pré-transplante imediato compreendem: idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), diagnóstico principal, escore PELD, idade, uso de oxigenoterapia, presença de encefalopatia hepática, de hipertensão pulmonar e uso de antibioticoterapia prévia.

Já, em relação aos aspectos no transoperatório foram revisados: tipo de enxerto (vivo ou cadáver), tempo de cirurgia, tempo de isquemia fria e quente, balanço hídrico transoperatório, transfusões (ml/Kg), uso de cristaloides (ml/Kg), se houve parada cardiorrespiratória e arritmia. Assim como a situação da parede abdominal (aberta ou fechada).

Na entrada na UTIP no PO imediato foram assinalados os exames laboratoriais de sódio, cloro, potássio, bicarbonato de sódio, lactato, hemoglobina, plaquetas e gasometria arterial.

Ao completar 12h de UTIP, foram coletados novamente os exames laboratoriais: sódio, cloro, potássio, bicarbonato de sódio, lactato, hemoglobina, plaquetas e gasometria. Além disto era calculado o VIS - *Vasoactive Inotropic Score*.

O VIS é resultado de uma equação matemática, que permite quantificar em uma escala numérica o suporte de drogas vasoativas e inotrópicas utilizadas nos pacientes. Foi projetado e utilizado inicialmente com o objetivo de avaliar o suporte hemodinâmico em pacientes

cardíacos, porém, o escore VIS vem se tornando um preditor de gravidade e mortalidade dentro das UTIs para as mais diversas patologias, como choque séptico, doenças neurológicas, entre outros. O cálculo é realizado através da seguinte fórmula: VIS = adrenalina [µg/kg/min]× 100 + noradrenlina [µg/kg/min] × 100 + milrinone [µg/kg/min] × 10 + vasopressina [U/kg/hr] × 10.000 + dopamina [µg/kg/min] + dobutamina [µg/kg/min]). (BELLETTI, et al.; 2021; MUSICK; LOFTIS; KENNEDY; 2018)

Ao completar 48h de UTIP de pós-operatório de transplante hepático foi mensurado o total de coloides/cristaloides (ml/Kg), assim como, registrados os resultados dos exames laboratoriais de sódio, cloro, potássio, bicarbonato de sódio, lactato, hemoglobina, plaquetas e gasometria. Foram ainda coletados dados referentes ao VIS, necessidade de terapia de substituição renal, necessidade de reintervenção cirúrgica (horário da reintervenção), parâmetros ventilatórios [PEEP, FR, FiO2, pressão inspiratória (PIP) e volume corrente]. Foi analisada também a radiografia de tórax mais próxima das 48h (grau de expansão pulmonar, cúpulas diafragmáticas livres ou não, derrame pleural, sinais sugestivos de edema pulmonar e atelactasias).

E após a extubação foram analisados o tempo de internação em UTIP, tempo total de hospitalização, necessidade de substituição de antibioticoterapia, tempo de ventilação mecânica, necessidade de utilização de ventilação não invasiva (VNI) e mortalidade durante hospitalização.

5.4.2 Radiografia de tórax

A avaliação da radiografia de tórax mais próxima das 48h foi realizada através de uma análise duplo cega por dois médicos radiologistas do HCPA: Ronaldo Albé Lucena e Iara Regina Siqueira Lucena. Ambos os médicos já são treinados para avaliar esse tipo de imagem e realizam essa prática em sua rotina diária. Todas as imagens foram analisadas em ambiente hospitalar através do acesso ao sistema padrão do hospital pelo número do prontuário dos pacientes. Os laudos seguiram um roteiro pré-estabelecido (APÊNDICE A), em que, na ocorrência de discrepância, os médicos discutiram a imagem, e foi definido um consenso.

5.5 Análise dos Dados

Os dados foram organizados e codificados em planilha eletrônica no Microsoft Excel 365. Após essa etapa, o baco de dados foi transferido para o pacote estatístico Statistical

Package for Social Sciences (SPSS) versão 21.0. Os dados foram trabalhados por estatística descritiva e analítica. As variáveis quantitativas foram apresentadas por mediana e percentis (25-75). As variáveis categóricas foram apresentadas conforme frequência absoluta e relativa.

Os testes Exato de Fisher e Qui-quadrado foram utilizados para a análise das variáveis categóricas dicotômicas. Para as variáveis quantitativas independentes foram utilizados o teste t independente para amostras paramétricas e o teste de Mann-Whitney para amostras não-paramétricas. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado a fim de se conhecer a normalidade ou não dos dados. Consideramos significância estatística valores de $p \leq 0,05$.

Entre as variáveis que atingiram um valor *p* significativo após análise univariada, foram selecionadas oito, as quais admitimos como mais relevantes para a prática clínica (altura, encefalopatia hepática, transfusão de concentrado de hemácias no transoperatório, sódio e cloro imediato e lactato < 2 mmol/L em 12h, *score* VIS em 12h e em 48h). Estas variáveis foram submetidas à análise multivariável, excluindo-se o *score* VIS em 12 h e os valores séricos de sódio no PO imediato devido à multicolineriaridade. Estes dados foram estatisticamente tratados através da regressão de Poisson robusta múltipla.

Para este estudo se utilizará a definição de VMPPO como a necessidade de VM por mais de 48h após o transplante hepático, havendo, portanto, dois grupos a serem comparados no que se refere a VM.

5.6 Aspectos Éticos

Devido à especificidade do estudo, foi utilizado o Termo de Utilização de Dados (APÊNDICE B), conforme RN 01/97 (HCPA, 1997), assinado pelos pesquisadores, a fim de se manter a confidencialidade e o anonimato dos dados coletados.

O projeto foi submetido à aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sendo que a coleta dos dados iniciou após a sua aprovação.

O estudo seguiu as normas e diretrizes que regulamentam a pesquisa com seres humanos, conforme a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. (BRASIL, 2013).

Entendemos que se tratou de um estudo de risco mínimo, pois, não envolveu nenhuma coleta motivada pela pesquisa, os dados coletados fazem parte do protocolo de atendimento destes pacientes e já estavam disponíveis no prontuário. Em relação ao risco de perda de confidencialidade dos pacientes, os pesquisadores se comprometeram a divulgar e analisar os dados em blocos, nos meios científicos, sem possibilidade de identificação dos indivíduos.

Dentre os benefícios desta pesquisa, podemos elencar o conhecimento científico na área estudada, além de propiciar embasamento teórico para futuros estudos experimentais.

REFERÊNCIAS

AGOSTINI, A. P. R. A. *et al*. Mortality predictors after liver transplant in the intensive care unit, **Transplantation proceedings**, v. 50, n. 5, p. 1424-1427, 2018. http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.087

ALCAMO, Alicia M. *et al*. severe sepsis in pediatric liver transplant patients: the emergence of multidrug-resistant organisms. **Pediatric critical care medicine**, v. 20, n. 7, p. e326-e332, 2019. http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001983

AVOLIO, A. W. *et al*. Postoperative respiratory failure in liver transplantation: risk factors and effect on prognosis. **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0211678, 2019. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211678

BATES, E; MARTIN, D. Immediate postoperative management and complications on the intensive care unit. **British journal of hospital medicine**, v. 78, n. 5, p. 273 – 277, 2017. http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2017.78.5.273

BELLETTI, A.; LEROSE, C. C.; ZAMGRILLO, A.; LANDONI, G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 35, n. 10, p. 3067 – 3077, 2021. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117

BILHARTZ, J. L.; SHIECK, V. L. Pediatric liver transplantation unique, concerns for the critical care team. **Critical care nursing quarterly**, v. 39, n. 3, p. 281–295, 2016. http://dx.doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000121

BŁASZCZYK, B. et al. Factors affecting breathing capacity and early tracheal extubation after liver transplantation: analysis of 506 cases. **Transplantation proceedings**, v. 48, n. 5, p. 1692–1696. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.053

BORST, A. J.; SUDAN, D. L.; WANG, L. A.; NEUSS, M. J.; ROTHMAN, J. A.; ORTEL, T. L. Bleeding and thrombotic complications of pediatric liver transplant. **Pediatric blood & cancer**, v. 65, n. 5, p. e26955, 2018. http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26955

BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 out 2009, Seção 4.

BRASIL. Secretaria Geral, subchefia para assuntos jurídicos. Lei nº 13.709, de 14 de Agosto de 2018. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 de ago 2018.

BRASIL, Mistério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 12, 13 jun. 2013. Seção 1.

CAPONE, K.; AMIRIKIAN K.; AZZAM, R. K. Pediatric liver transplantation: an update for the pediatrician. **Pediatric annals**, v. 45, n. 12, p. e439-e445, 2016. http://dx.doi.org/10.3928/19382359-20161121-01

CARVALHO, W. B. Mechanical ventilation in children. **Jornal de pediatria**, v. 74 (Supl.1), p. S113-S124, 1988.

CHANG, I.; SCHIBLER, A. Ventilator associated pneumonia in children. **Paediatric respiratory reviews**, v. 20, p. 10-16, 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2015.09.005

CHARLTON, M. *et al*. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 102, n. 5, p. 727-743, 2018. http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002147

CHUNG, Y. K.; CHOI, H. J.; NA, G. H.; You, Y. K.; PARK, I.Y. Postoperative doppler ultrasonography in liver transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 50, n. 4, p. 1100 – 1003, 2018. http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.033

CUENCA, A. G.; KIM, H. B.; VAKILI, K. Pediatric liver transplantation. **Seminars in pediatric surgery**, v. 26, n. 4, p. 217 – 223, 2017. http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014

DAMASKOS, C. *et al*. Intensive care unit outcomes following orthotopic liver transplantation: single-center experience and review of the literature. **Il Giornale di chirurgia**, v. 40, n. 6, p. 463-480, 2019.

ELISOFON, S. A. *et al*. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018. **Pediatric transplantation**, v. 24, n. 1, p. e13605, 2019. https://doi.org/10.1111/petr.13605

FEIER, F. *et al*. Pediatric liver transplantation in latin america: where do we stand? **Pediatric transplantation**, v. 20, n. 3, p. 408 – 416, 2016. https://doi.org/10.1111/petr.12679

FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J. et al. Association between serum lactate and unsatisfactory outcomes in critically ill children in the immediate post-operative period of liver transplantation. **Frontiers in pediatrics**, v. 9, p.796504, 2022. https://doi.org/10.3389/fped.2021.796504

FOSTER, J. Complications of sedation in critical illness: an update. **Critical care nursing clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 227 – 239, 2016. https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.02.003

GARRETT, K. M. Best practices for managing pain, sedation, and delirium in the mechanically ventilated patient. **Critical care nursing clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 437 – 450, 2016. https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.07.004

GARUTTI, I. *et al*. Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index measured at the end of surgery are independent predictors of prolonged mechanical ventilation in patients undergoing liver transplantation. **Anesthesia and analgesia**, v. 121, n. 3, p. 736-45, 2015. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000875

GURNANEY, H. G. *et al*. Extubation in the operating room after pediatric liver transplant: a retrospective cohort study. **Paediatric anaesthesia**, v. 28, n. 2, p. 174–178, 2018. https://doi.org/10.1111/pan.13313

HACKL, C.; SCHIMIDT, K. M.; SÜSAL, C.; DÖHLER, B.; ZIDEK, M; SCHILITTET, H. J. Split liver transplantation: current developments. **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 47, p. 5312–5321, 2018. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5312

HASSAN, S.; NG, V. L.; AQUL, A. It takes a village: primary care of the pediatric liver transplant recipient. **Current opinion in pediatrics**., v. 31, n. 5, p. 636–644, 2019. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000809

HISIAO, C. Y.; HO, C. M.; WU, Y. M.; HO, M. C.; HU, R. H.; LEE, P. H. Biliary complication in pediatric liver transplantation: a single-center 15-year experience. **Journal of gastrointestinal surgery**, v. 23, n. 4, p.751-759, 2019. https://doi.org/10.1007/s11605-018-04076-x

HULLEY, S. B. *et al*. Delineando a pesquisa clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

KING, A. B. *et al*. Intensive care unit enhanced recovery pathway for patients undergoing orthotopic liver transplants recipients: a prospective, observational study. **Anesthesia and analgesia**, v. 126, n. 5, p. 1495-1503, 2018. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002851

KLOESEL, B. *et al*. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: A single-center retrospective analysis. **Paediatric anaesthesia**, v. 27, p. 718–725, 2017. https://doi.org/10.1111/pan.13162

KOHLI, R.; CORTES, M.; HEATON, N. D.; DHAWAN, A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. **Archives of disease in childhood**, v. 103, p. 192 – 198, 2008. https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310023

KOLLISCH-SINGULE, M *et al*. Mechanical ventilation in pediatric and neonatal patients. **Frontiers in physiology**, v. 12, p. 805620, 2022. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.805620

KUKRETI, V.; DAOUD, H.; BOLA, S. S.; SINGH, R. N.; ATKISON, P.; KORNEKI, A. Early critical care course in children after liver transplant. **Critical care research and practice**, v. 2014, p. 1-5, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/725748

LEE, Serin; SA, G. J.; KIM; S. Y.; PARK, C. S. Intraoperative predictors of early tracheal extubation after living-donor liver transplantation. **Korean journal of anesthesiology**, v. 67, n2, p. 103-109, 2014. http://dx.doi.org/10.4097/kjae.2014.67.2.103

LUI, J. K. *et al*. Intensive care of pulmonary complications following liver transplantation. **Journal of intensive care medicine**, v. 33, n. 11, p. 595 – 608, 2018. https://doi.org/10.1177/0885066618757410

MANDELL, M. S.; CAMPSEN, J.; ZIMMERMAN, M.; BIANCOFIORE, G.; TSOU, M. Y. Current opinion in organ transplantation. **Current opinion in organ transplantation**, v. 14, n 3, p. 297 - 302, 2009. https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32832b2f6c

MUSICK, M. A.; LOFTIS, L. L.; KENNEDY, C. E. Comparing vasoactive-inotropic score reporting strategies in the PICU relative to mortality risk. **Pediatric critical care medicine**, v. 19, n. 12, p. 1130-1136, 2018. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001738

MESQUITA, M. C. O. *et al*. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. **Jornal de pediatria**, v. 84, n.5, p. 395-402, 2008. https://doi.org/10.2223/JPED.1810

MOGUL, D. B. *et al*. Fifteen-year trends in pediatric liver transplants: split, whole deceased, and living donor grafts. **The Journal of pediatrics**, v. 196, p. 148–153, 2018. https://doi.org10.1016/j.jpeds.2017.11.015

NAFIU, O. O.; CARELLO, K.; LAL, A.; MAGEE, J.; PICTON, P. Factors associated with postoperative prolonged mechanical ventilation in pediatric liver transplant recipients. **Anesthesiology research and practice**, v. 2017, p. 3728289, 2017. https://doi.org/10.1155/2017/3728289

NAHUMA, E. *et al*. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine. **Journal of critical care**, v. 50, p. 275-279, 2019. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.01.010

NG, V. L. *et al*. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. **The Journal of pediatrics**., v. 160, n. 5, p. 820 – 826, 2012. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.038

ORLANDINI, M.; FEIER, F. H.; JAEGER, B.; KIELING, C.; VIEIRA, S. G.; ZANOTELLI M. L. Frequency of and factors associated with vascular complications after pediatric liver transplantation. **Jornal de pediatria**, v. 90, p.169-75, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.08.010

OTTE, J. B. Pediatric liver transplantation: personal perspectives on historical achievements and future challenges. **Liver transplantation**, v. 22, n.9, p.1284-94, 2016. https://doi.org/10.1002/lt.24470

PERILLI, V. *et al*. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 20, n. 15, p. 3172-3177, 2016.

PHAM, Y. H.; MILOH, T. Liver transplantation in children. **Clinics in liver disease**, v. 22, p. 807 – 821, 2018. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.004

QADIR, N.; WANG, T.; BARJAKTAREVIC, I.; CHANG, S.Y. Acute respiratory failure and pulmonary complications in end-stage liver disease. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, v. 39, n. 5, p. 546 – 555, 2018. https://doi.org/10.1055/s-0038-1673638

QIAN, J. *et al*. Postoperative risk factors and outcome of patients with liver transplantation who were admitted to pediatric intensive care unit: a 10-year single-center review in China. **Journal of intensive care medicine**, v. 15, 2019. https://doi.org/10.1177/0885066619849558

RAWAL, N.; YAZIGI, N. Pediatric liver transplantation. **Pediatric clinics of North America**, v. 64, p. 677–684, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.02.003

REYES, I. C. *et al*. Prognostic factors in pediatric early liver retransplantation. **Liver transplantation**, v. 26, n. 4, p. 528–536, 2020. http://dx.doi.org/10.1002/lt.25719

SAHINTURK, H.; OZDEMIRKAN, A.; YILMAZ, O.; ZEYNELOGLU, P.; TORGAY, A.; PIRAT, A.; HABERAL, M. Immediate tracheal extubation after pediatric liver transplantation. **Experimental and clinical transplantation**, v. 19, n. 10, p. 1063–1068, 2018. http://dx.doi.org/10.6002/ect.2018.0067

SAHINTURK, H.; OZDEMIRKAN, A.; ZEYNELOGLU, P.; TORGAY, A.; PIRAT, A.; HABERAL, M. Risk factors for postoperative prolonged mechanical ventilation after pediatric liver transplantation. **Experimental and clinical transplantation**, v. 19, n. 9, p. 943-949, 2021. http://dx.doi.org/10.6002/ect.2018.0317

SAUTHIER, M.; ROSE, L; JOUVET P. Pediatric prolonged mechanical ventilation: considerations for definitional criteria. **Respiratory care**, v. 62, n. 1, p. 49 – 53, 2017. http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04881

SINGH, M. K.; ROCCA, J. P.; ROCHON, C.; FACCIUTO, M. E.; SHEINER, P. A.; RODRIGUEZ-DAVALOS, M. I. Open abdomen management with human acellular dermal matrix in liver transplant recipients. **Transplantation proceedings**, v. 40, n. 10, p. 3541-3544, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.105

THONGPRAYOON, C. *et al*. Incidence and impact of acute kidney injury after liver transplantation: a meta-analysis. **Journal of clinical medicine**,, v. 8, n. 3, p. 372, 2019. http://dx.doi.org/10.3390/jcm8030372

WAGENAAR, A. E.; TASHIRO, J.; SOLA, J. E.; EKWENNA, O.; TEKIN, A.; PEREZ, E. A. Pediatric liver transplantation: predictors of survival and resource utilization. **Pediatric surgery international**, v. 32, n. 5, p. 439–449, 2016. http://dx.doi.org/10.1007/s00383-016-3881-6

YANKOL, Y. *et al*. Results of pediatric living donor compared to deceased donor liver transplantation in the PELD/MELD era: experience from two centers on two different continents. **Pediatric transplantation**, v. 20, p. 72 – 82, 2016. http://dx.doi.org/10.1111/petr.12641

6 RESULTADOS

O artigo foi submetido a revista *Pedriatric Critical Care Medicine*, conforme APÊNDICE C.

Factors associated with prolonged ventilation in the postoperative period of pediatric liver transplantation

Betina Bittencourt[1], Jefferson P Piva[2], Sandra M G Vieira[3], Cinara Andreolio[4], Bruna S Rambo[5]

1. RN. Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
2. MD, PhD. Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.
3. MD, PhD. UFRGS. Pediatrics Department. HCPA: Pediatric Liver Transplantation, Porto Alegre, Brazil.
4. MD, PhD. Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, HCPA, Porto Alegre, Brazil.
5. UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:
Jefferson P Piva
Ramiro Barcelos, 2350. Santa Cecília
Porto Alegre - RS CEP: 90035-903
Email: jpiva@hcpa.edu.br

No financial support

No conflicts of interest

INTRODUCTION

Indicated for the treatment of terminal liver diseases, some tumors and some metabolic disorders, pediatric liver transplantation (LT) has been saving and improving the quality of life of children and adolescents for over 50 years (1). Studies report an in-hospital success rate of around 91% and a mean graft survival of 41 years for those who survive the first year of pediatric LT (2,3). Advances in surgical techniques, immunosuppression, perioperative and postoperative (PO) management contribute to these rates, as well as the experience accumulated by transplant centers (1,4).

The PO period of pediatric LT is usually performed in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU), where the main immediate complications are diagnosed, such as: bleeding, infections, vascular and biliary problems, acute cellular rejection, primary graft malfunction, pulmonary complications and acute kidney injury (5). Pulmonary complications can occur in approximately 50% of pediatric liver transplant patients, and respiratory tract infection is the main cause of mortality in this group (9.3%), followed by intestinal perforation (5.5%) and sepsis (3.3%) (6). Pulmonary complications deserve special attention because they present high morbidity, determine the patient's longer length of stay in the PICU and greater dependence on mechanical ventilation (MV) (7). The duration of MV has been used as a prognostic marker in the immediate PO period of pediatric LT (8). Factors related to surgical time, the need for transfusion, some electrolyte imbalances and biological markers have been associated with a longer duration of MV (9)

Our institution is a reference center for pediatric LT in Brazil. Between 1995 and 2021, we performed 262 transplantations with 1- and 5-year survival rates of 92.5% and 90%, respectively (unpublished data). In this study, we intend to identify the factors associated with prolonged MV time in the PO period in pediatric LT.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective cohort study including all pediatric patients (under 18 years of age) admitted from January 2016 to December 2020 in the PICU of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil) in the immediate PO period of LT. The unit has 13 beds with an average of 650 hospitalizations per year and an overall mortality of around 5%. This is a reference hospital for liver transplants, pediatric oncology, genetic diseases and airway surgeries, among other specialties. The PICU is a reference center, involved in several research and collaborative studies. This PICU has one of the oldest Brazilian fellowship programs in Pediatric Intensive Care Medicine. The project was approved by the Research Ethics

Committee and signature of the informed consent by parents and guardians was not necessary (CAAE: 42826621.0.0000.5327).

The medical records of all children and adolescent (less than 18 years old) who underwent LT that were admitted to the PICU in the immediate PO period, with a minimum length of stay in the PICU of 48 hours, were included in the study. Considering the median length of MV described in previous studies involving children undergoing LT (8, 15, 16), we consider prolonged length of MV as the need for MV support longer than 48 hours after the LT.

Two researchers extracted data from patients' electronic medical records, and, in case of doubt, a third researcher was called. Data were collected in six moments: 1) immediate preoperative period; 2) intraoperatively; 3) Immediate PO – admission to the PICU; 4) 12 h after admission to the PICU; 5) 48 h after admission to the PICU; 6) after extubation.

Variables were analyzed at six different moments of transplantation, including: a) immediate pre-transplantation: age, weight, height, primary diagnosis, Pediatric End-Stage Liver Disease – PELD (10), presence of pulmonary hypertension (defined as pulmonary artery systolic blood pressure ≥ 20 mmHg), hepatic encephalopathy (West-Raven criteria), pulmonary infection, previous use of oxygen therapy, and associated infection; b) intraoperative: type of graft implanted, surgery time, fluid balance, transfusions, hot and cold ischemia time, and abdominal wall closure (classified as yes and no); c) Immediate PO: laboratory evaluation (sodium, chlorine, potassium, lactate, hemoglobin, platelets and bicarbonate tests); d) first 12 h of PICU admission: laboratory reassessment, need to use inotropic and/or vasoactive drugs according to the Vasoactive Inotropic Score – VIS (11), as well as MV parameters: volume, inspiratory and expiratory pressure, and FiO2; e) at the end of 48 h of PICU: total colloids/crystalloids infused, VIS score, laboratory tests, need for renal replacement therapy, need for surgical reintervention, MV parameters as described, as well as evaluation of chest radiography; f) after extubation: length of stay in the PICU, total time of hospitalization, need to replace antibiotic therapy, time on MV, need to use non-invasive ventilation (NIV) and mortality during hospitalization.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) was used in data analysis and statistical treatment. Descriptive statistics was used to describe the results obtained, using median and quartiles (25-75) and frequencies (relative and absolute). Fisher's exact and chi-square tests were used for the analysis of dichotomous categorical variables. For independent quantitative variables, the independent t test was used for parametric samples and the Mann-Whitney test for non-parametric samples. The Shapiro-Wilk test was applied in order to determine data normality or not. We considered p-values ≤ 0.05 to be statistically significant.

Among the variables that reached a significant p-value after univariate analysis, we selected eight, which we considered to be more relevant for clinical practice (height, hepatic encephalopathy, transfusion of packed red blood cells during surgery, immediate sodium and chlorine, and lactate < 2 mmol/ L at 12h, VIS score at 12h and 48h). The multivariate analysis of these variables was performed; the VIS score at 12h and the serum sodium values in the immediate PO period were excluded due to multicollinearity. These data were statistically treated using multiple robust Poisson regression.

RESULTS

Between 2016 and 2020, 67 children underwent LT. Four deaths (6%) occurred during the entire hospitalization period after pediatric LT, three them within a period of less than 48 hours of hospitalization in the PICU. Therefore, the study sample consisted of 64 children and adolescents admitted to the PICU in the PO period of LT who remained in the unit for more than 48 hours. The median age of patients at the time of transplantation was 35 months and 54.7% were male (table 1).

Decompensated biliary cirrhosis secondary to biliary atresia or to other biliary malformations was the most frequent indication for LT (48.4%). Deceased donor graft was performed in 68.8% of cases (44 patients). The median length of time on MV was 28.9 [13.8 – 88.6] hours. Non-invasive ventilation was used in 21.9% of cases in the post-extubation period. The median length of stay in the ICU was 11 days [8.1 – 20] and for hospitalization was 66.5 days [42.2 – 92]. Extubation before 48 hours occurred in 44 (68.8%) patients, ranging from 10.3 to 31.7 hours (median 18.6 hours). The demographic, nutritional and clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

TABLE 1 – Demographic and clinical characteristics of 64 children undergoing pediatric liver transplantation (2016 and 2020) in a PICU (Brazil).

Variable	**Total (n=64)**
Age at transplant (months)	35.9 [10.4 – 101.8]
Weight (kg)	14 [7.8 – 27.6]
Male sex	35 (54.7)
Height (m)	0.89 [0.7 – 1.2]
BMI	
Low weight (BMI<P3)	6 (9.4)
Eutrophic (P3 ≤ BMI <P85)	38 (59.4)
Overweight (BMI ≥ P85)	11 (17.2)
Obesity (BMI ≥ 97)	9 (14.1)
Diagnosis	
BA and other biliary malformations	31 (48.4)
Genetic-metabolic diseases	16 (25)
Liver failure	11 (17.2)
Tumors	5 (7.8)
Others	1 (1.6)
Graft type	
Deceased donor	44 (68.8)
Length of MV after PLT (h)	28.9 [13.8 – 88.6]
Use of post-extubation NIV	14 (21.9)
Length of stay in the ICU (d)	11 [8.1-20]
PELD	17 [8,5 – 22,5]
Previous use of O2	12 (18.8)

Values were expressed as absolute and relative frequency n (%), and median and interquartile range [p25-p75]. BMI=body mass index; BA=biliary atresia; MV=mechanical ventilation; PLT=pediatric liver transplantation; NIV=non-invasive ventilation; ICU+intensive care unit

In table 2, the variables (univariate analysis) selected as clinically relevant associated with MV time (≤ 48 hours and > 48 hours) are compared. The following were associated with prolonged MV in the pre-transplant period: age range at the time of transplantation between six months and six years; weight between 7.2 and 16.5 kg; height/length between 70 and 100 cm; the diagnosis of the underlying disease and the presence of hepatic encephalopathy.

TABLE 2 – Analysis of preoperative factors associated with duration of mechanical ventilation in the postoperative period of pediatric liver transplantation in a PICU in Brazil.

Variable	**MV ≤ (48h 44 (68.7)**	**MV > 48h 20 (31.3)**	**P-value**
Age (months)	42.3[13.2 – 116]	12.8[6.9 - 73]	0.041
Weight (kg)	14.8 [8.2 – 29.2]	9.5 [7.2 – 16.5]	0.050
Height (m)	0.93 [0.7 – 1.4]	0.74 [0.7 – 1.0]	0.033
BMI	5 (11.4)	1 (5)	0.225
Low weight (BMI<P3)	24 (54.5)	14 (70)	
Eutrophic (P3 ≤ BMI <P85)	10 (22.7)	1 (5)	
Overweight (BMI ≥ P85)	5 (11.4)	4 (20)	
Obesity (BMI ≥ 97)			
Male sex	22(50)	13 (65)	0.397
Diagnosis			0.006
BA and other biliary malformations	19 (43.2)	12 (60)	
Genetic-metabolic diseases	15 (34.1)	1 (5)	
Liver failure	4 (9.1)	7 (35)	
Tumors	5 (11.4)	0	
Others	1 (2.3)	0	
Graft type			
Deceased donor	30 (68.2)	14 (70)	0.884
PELD	14 [8 -22] [1]	18 [12.5 – 24.5][2]	0.095
Previous use of O2	7 (15.9)	5 (25)	0.492
Pulmonary hypertension	2(4.5)	3 (15)	0.171
Hepatic encephalopathy	3 (6.8)	6 (30)	0.022
Use of antibiotic therapy prior to PLT	11 (25)	10 (50)	0,092

Values were expressed as absolute and relative frequency n (%), and median and interquartile range [25-75].
The chi-square and Mann-Whitney statistical tests were used to obtain the p-value
1- Only 25 (56.8) were analyzed / 2- Only 12 (60) were analyzed.

Among the transoperative factors evaluated (table 3), the longest time of surgery, the greatest infusion of crystalloids and the greatest transfusion of packed red blood cells ($p<0.01$) stand out.

TABLE 3 – Analysis of intraoperative factors of liver transplantation associated with prolonged mechanical ventilation in a PICU (Brazil).

Variable	**MV ≤ 48h 44 (68.7)**	**MV > 48h 20 (31.3)**	**P-value**
Surgery time (min)	394 [299 – 505.5]	455[349.5 - 567]	0.019
Crystalloids (ml/Kg)	94.9 [54.6 – 154.2]	159.3 [104.6 – 203.3]	0.038
Transfusions (ml/Kg)			
Red blood cell concentrate	19.9 [10.2 - 29.2]	35 [19.8 – 52.8]	0.015
Plasma	20.8 [16 - 27.3]	12.3 [11.2 – 33.1]	0.516
Platelets	6.4 [3.9 – 9]	21.6 [12.5 – 56.4]	0.124
Fluid balance (FB)	668 [263 -1127]	656 [528 - 1221.5]	0.585
FB/weight (ml/Kg)	53.8 [16.5 – 98.5]	73.2 [60.3 – 125.4]	0.077
Ischemia time (min)			
Cold	223.5 [25 – 368]	315 [32 – 450]	0.563
Warm	30.5 [27 – 35]	33.5 [25 – 45]	0.372
Abdominal wall			0.063
Closed	28 (63.6)	7 (35)	
Open	16 (36.4)	13 (65)	

Values were expressed as absolute and relative frequency n (%), and median and interquartile range [25-75].
The chi-square, Student's t and Mann-Whitney statistical tests were used to obtain the p-value.

In the PO period of pediatric LT, we observed that longer MV duration was associated with higher median of serum sodium and chloride ($p<0.01$), lower mean hemoglobin and platelets at PICU admission ($p<0.01$).

After 12 hours of hospitalization in the PICU (Table 4), high values of sodium and lactate ($p=0.032$), as well as the high VIS score ($p<0.001$) and the lower hemoglobin value ($p<0.009$) were directly associated with prolonged MV in the PO period of pediatric LT.

After 48 hours of LT (table 4), higher values of the VIS score ($p=0.001$), serum sodium ($p<0.001$), transfusions of red blood cells ($p=0.031$), plasma ($p=0.008$), and platelets ($p=0.038$) and low bicarbonate values ($p=0.023$) were associated with prolonged MV. The need for renal replacement therapy ($p=0.026$), the change in antibiotic therapy ($p=0.042$) and the presence of lactate > 2 ($p=0.08$) were also associated with longer duration of MV.

TABLE 4 - Comparison of postoperative factors between groups of mechanical ventilation less than and/or equal to 48 hours and mechanical ventilation greater than 48 hours.

Variable	**MV ≤ (48h 44 (68.7)**	**MV > 48h 20 (31.3)**	**P-value**
Immediate sodium (mEq/L)	144 [141.5 – 147.5]	150 [147.6 – 154]	0.001
Immediate chlorine (mEq/L)	116 [111 - 118]	120 [115 – 126]	0.006
Immediate potassium (mEq/L)	3.8 [3.3 – 4.3]	4.0 [3.3 – 4.5]	0.345
Immediate lactate (mEq/L)	2.2 [1.3 –3.7]	3.3 [1.6 – 4.6]	0.216
Immediate lactate > 2	24 (54.5)	13 (65)	0.609
Immediate hemoglobin (9g/dL)	10.4 [8.9 – 11.6]	8.7 [7.0 – 10.2]	0.004
Immediate platelets	106.500 [84.500 – 149.000]	77.000 [47.500 – 107.000]	0.007
Immediate bicarbonate (mEq/L)	17.7 [15.8 – 19.8]	16.7 [14.7 – 18.5]	0.079
Immediate venous O2 saturation	97.9 [85.2 – 98.9]	97 [90.3 – 98.7]	0.811
Immediate PH	7.3 [7.2 – 7.3]	7.2 [7.2 – 7.3]	0.103
Immediate PCO2	38.5 [33.7 – 43.1]	36.7 [34.4 - 42.7]	0.960
VIS 12 h	15 [10 – 25]	44 [23.5 – 65]	<0.001
Sodium 12 h(mEq/L)	143 [141 – 148]	152 [146 – 155]	<0.001
Chlorine 12 h(mEq/L)	118[114.5 – 120]	123 [117 – 127]	0.124
Potassium 12h(mEq/L)	4.1 [3.7 – 4.5]	4.2 [3.6 – 4.5]	0.457
Lactate 12h(mEq/L)	1.1 [0.8 – 1.4]	1.3 [1.0 – 2.7]	0.032
Lactate > 2 12h	4 (9.1)	7 (35)	0.027
Hemoglobin 12h(9g/dL)	9 [8 – 10.5]	7.6 [6.8 – 8.5]	0.009
Platelets 12h	79.500 [63.000 – 132.000]	73.000 [48.000 – 101.500]	0.118
Bicarbonate 12h (mEq/L)	19.2 [17.2 – 22]	17.5 [15.3 – 20.1]	0.070
Venous O2 saturation 12h	95.9 [80.1 – 98.4]	96.7 [90.8 – 98.4]	0.393
pH 12h	7.3 [7.3– 7.3]	7.3 [7.2 – 7.3]	0.109
PCO2 12h	39.8 [34 – 43.9]	38.1 [33.8 – 41.6]	0.582
FiO2 12h	30 [27.5 – 32.5]	30 [30 – 30]	0.862
PEEP 12h	5 [5 – 6]	6 [5 – 7]	0.084
VIS 48h	6 [4 – 9]	25 [16 – 35]	0.001
Albumin 48h (g/Kg)	1.3 [0.9 – 3.1]	2.5 [1.4 – 3.6]	0.070
Crystalloids 48h (ml/Kg)	29.2 [18.3 – 49]	53.7 [20.8 – 62]	0.158
Transfusions 48h (ml/Kg)			
Red blood cell concentrate	10.1 [9.3 – 20.4]	28.7 [10 – 50.6]	0.031
Plasma	10.8 [10 – 18.4]	33.7 [18.4 – 54.8]	0.008
Platelets	5.1 [4.9 – 7]	12.2 [9.9 – 34.2]	0.038

Sodium 48h(mEq/L)	143 [139 – 146]	147 [144 – 152]	<0.001
Chlorine 48h(mEq/L)	115 [110 – 120]	123 [110 – 127]	0.098
Potassium 48h(mEq/L)	4.0 [3.8 – 4.3]	3.8 [3.6 – 4.4]	0.313
Lactate 48h(mEq/L)	0.7 [0.5 – 0.9]	0.8 [0.6 – 1.5]	0.130
Lactate > 2 48h	0(0)	4 (20)	0.008
Hemoglobin 48h(9g/dL)	8.0 [7.0 – 9.1]	7.2 [6.6 – 8.5]	0.058
Platelets 48h	55.500 [40.500 – 99.500]	40.500 [24.000 – 72.500]	0.096
Bicarbonate 48h(mEq/L)	21.8 [20 – 24.2]	19.3 [18 – 22.1]	0.023
Venous O2 saturation 48h	91.3 [79.8 – 98.8]	97.4 [85.2 – 99.1]	0.246
pH 48h	7.3 [7.3 – 7.4]	7.3 [7.3 – 7.4]	0.235
PCO2 48h	40.4 [35.5 – 43.4]	35.8 [32.5 – 42.8]	0.102
FiO2 48h	-	25 [25 – 30]	-
PEEP 48h	-	6 [6 – 7]	-
Surgical reintervention	14 (31.8)	12 (60)	0.064
Renal Replacement Therapy 48h	2 (4.5)	5 (25)	0.026
Length of ICU stay (days)	10 [7 – 18]	15.2 [10 – 24.5]	0.052
Length of hospital stay (days)	62 [36 – 84]	78 [45.5 – 137.5]	0.156
Antibiotic switch 48h	13 (29.5)	12 (60)	0.042

Values were expressed as absolute and relative frequency n (%), and median and interquartile range [25-75].
The chi-square, Student's t test and Mann-Whitney statistical tests were used to obtain the p-value.

Through multivariate analysis, it was demonstrated that the presence of hepatic encephalopathy prior to LT (p=0.001), high serum chloride (p=0.010) and VIS at 48h >25 (p=0.017) are independent factors associated with prolonged MV in the PO period of pediatric LT.

DISCUSSION

The prognosis, the outcome and life perspective of pediatric patients with liver failure of various causes has been radically modified with LT (1,3). The success of LT is influenced by factors associated with: I) patient conditions (nutritional status, metabolic, pulmonary and neurological conditions); II) surgical procedure (type and quality of the graft, operative technique, condition of the anastomoses, bleeding, anesthesia time, fluid replacement); and, III) postoperative care (adequate electrolyte replacement, maintenance of organic perfusion, shorter time of ventilatory support) (1, 3, 4, 5, 6). Prolonged use of MV requires greater use of sedatives

with consequent risk of MV-associated pneumonia, hemodynamic changes, muscle atrophy, delirium and/or withdrawal, among others. (5, 9, 12, 13)

Some centers already report that 58 to 67% of patients undergoing pediatric LT are extubated in the recovery room (12, 14). On the other hand, several other centers prioritize extubation of this group of patients in the PICU, reporting median length of MV of 48 hours (8, 15, 16). Our protocol prioritizes extubate these patients in the PICU, which occurred a median of 30 hours after admission, and 30% of patients required MV for more than 48 hours. In univariate analysis, the requirement of MV support longer than 48 hours was associated with the presence of previous acute encephalopathy, longer surgical time and greater need for fluid replacement (crystalloids and blood products). In addition, this same group presented lower hemoglobin levels, with higher levels of serum sodium (~150 mEq/L) and chlorine (~120mEq/l). We also observed that the group requiring MV support > 48 hours maintained a more pronounced hemodynamic instability, manifested by VIS scores at 12h (44 versus 15) and at 48h (25 versus 6). In multivariate analysis, preoperative hepatic encephalopathy, hyperchloremia (>120mEq/L) and VIS at 48h > 25 were independent factors significantly associated with longer MV duration.

It is known for some time that hepatic encephalopathy is a risk factor for worse outcomes, including the post-transplant period (9, 17). It occurs in most children who present with acute liver failure and is not always apparent in infants and young children (18). Cerebral edema and brain dysfunction are multifactorial and attributed to hepatocyte dysfunction, increase in circulating neurotoxins, including ammonia, endogenous increase in the effect of benzodiazepines, and decrease in glutamate levels, among other mechanisms not yet fully understood (9, 17, 18). Cerebral edema and preoperative neurological alterations are accentuated during surgery given the use of anesthetics for a long period, oscillations in cerebral perfusion due to bleeding (transient hypovolemia) and hemodynamic stability in the PO period (19, 20). Therefore, even with the objective of reducing MV time in the PO period of LT, the population considered as being at higher risk is that of children with previous acute hepatic encephalopathy, with prolonged intraoperative periods, especially if associated with hemodynamic instability, manifested through multiple volume replacement and use of vasoactive drugs (5, 6, 9, 14, 21).

The VIS numerically translates the quantity of cardiovascular drugs infusion used to maintain adequate tissue perfusion (11). It was initially validated in pediatric cardiac surgery, and nowadays it is used in pediatric sepsis to quantify the disease severity and hemodynamic instability (11, 22, 23, 24). In a recent study involving children undergoing LT, a VIS >7

combined with prolonged surgical time (>350min) and lactate above 3 at PICU admission were associated with a worse prognosis (15). In our study, patients requiring longer MV time had higher VIS values at 12h (44) and at 48hs (25). Note that these values are much higher than those observed in patients admitted to our unit with volume-refractory septic shock (22). We consider that several factors contribute to the greater need for vasoactive drugs in this group of patients, namely: inflammatory activation caused by reperfusion of the new organ, vasoplegia caused by long time of anesthetic exposure and later, to sedative analgesics, the concomitance of blood or fluid losses (relative hypovolemia) and the individual response of each patient (1, 2 ,4, 5, 6, 19, 20, 21). However, it is expected that after 48 hours of surgery, these patients have already reached hemodynamic and metabolic balance. Thus, the elevated VIS 48 hours after surgery reveals significant hemodynamic instability that will most likely influence the need for ventilatory support. Data from our study reaffirm this concept, demonstrating that a VIS of 25 at 48 hours was an independent variable associated with longer duration of MV.

Hyperchloremia has been considered a risk factor for increased mortality and renal failure in critically ill patients (25). In a population of PICU patients, an increase in serum chlorine greater than 5 mEq/L in relation to baseline chlorine or a serum chlorine above 125 mEq/L were associated with higher mortality and longer days of MV (26). We identified similar results in our study, where hyperchloremia (median of 120 mEq/L) in the immediate PO period of LT was associated with prolonged MV. We figure that this hyperchloremia is a consequence of the greater fluid replacement with normal saline solution administered. to this group during the surgery. The possibility of volumetric replacements with balanced solutions (eg Ringer Lactate) to minimize the effects of hyperchloremia should be considered, as proposed in the latest guidelines for the treatment of pediatric septic shock (24). However, this recommendation still lacks scientific evidence (27).

In the PO period of LT in young children, elevation and right diaphragmatic paresis accompanied by pulmonary alterations (atelectasis and small pleural effusion) are frequent (28). These findings often occur due to a larger graft that causes an increase in intra-abdominal pressure with consequent impairment in ventilation. The association with pulmonary edema due to fluid overload and electrolyte imbalances together with reduced patient mobilization result in a greater need for MV. Measures such as strict control of fluid balance, less use of sedatives to maintain diaphragmatic mobility and prevention of infection associated with MV, early mobilization and physical therapy help to reduce the time of MV (5, 9, 1, 6, 13, 14, 15, 21). In addition to this care, especially in this population at risk and in patients with previous hepatopulmonary syndrome, NIV and/or high-flow nasal cannula (HFNC) can be used in the

post-extubation period. These interventions have shown to reduce the rate of extubation failure, decrease the work of breathing and avoid episodes of hypoxemia after MV suspension in the PO period of pediatric LT (29, 30, 31).

Among the limitations of our study, the fact that data were obtained from a single center may reflect the local experience and our specific protocol as well as the regional epidemiology. Furthermore, as this is a retrospective study, any uninvestigated factors may influence the evaluated outcomes. Nonetheless, we emphasize the relevance of our results because they are consistent and in agreement with similar research and, additionally, reveal information from a population of children living in a developing country.

In summary, as reported in similar studies, we observed the existence of a group of children who require a prolonged length of ventilatory support in the immediate PO period of LT. The reduction in the duration of ventilatory support in the PO period faces some well-identified difficulties, such as: patients with previous encephalopathy, long surgical times, excessive use of blood products, use of high volumes of intraoperative fluid replacement, electrolyte imbalances in the PO period, high lactate values maintained up to 48 hours and high hemodynamic support needs (VIS>20).

References

1. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. Arch Dis Child 2018;103(2):192-198. http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-310023

2. Wagenaar AE, Tashiro J, Sola JE, et al. Pediatric liver transplantation: predictors of survival and resource utilization. Pediatr Surg Int 2016;32(5):439-449. https://doi.org/10.1007/s00383-016-3881-6

3. Goyet JV, Baumann U, Karam V, et al. European Liver Transplant Registry: Donor and transplant surgery aspects of 16,641 liver transplantations in children. Hepatology 2022;75(3):634-645. http://dx.doi.org/10.1002/hep.32223

4. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. Clin Liver Dis 2018;22(4):807-821. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.004

5. Damaskos C, Kaskantamis A, Garmpis N, et al. Intensive care unit outcomes following orthotopic liver transplantation: single-center experience and review of the literature. G Chir 2019;40(6):463-480.

6. Qian J, Zhou T, Qiu BJ, et al. Postoperative Risk Factors and Outcome of Patients With Liver Transplantation Who Were Admitted to Pediatric Intensive Care Unit: A 10-Year

Single-Center Review in China. J Intensive Care Med 2020;35(11):1241-1249. https://doi.org/10.1177/0885066619849558

7. Lui JK, Spaho L, Holzwanger E, et al. Intensive Care of Pulmonary Complications Following Liver Transplantation. J Intensive Care Med. 2018;33(11):595-608. https://doi.org/10.1177/0885066618757410

8. Nafiu OO, Carello K, Lal A, et al. Factors Associated with Postoperative Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Liver Transplant Recipients. Anesthesiol Res Pract 2017; 2017:3728289. https://doi.org/10.1155/2017/3728289

9. Sahinturk H, Ozdemirkan A, Zeyneloglu P, et al. Risk Factors for Postoperative Prolonged Mechanical Ventilation After Pediatric Liver Transplantation. Exp Clin Transplant 2021;19(9):943-947. https://doi.org/10.6002/ect.2018.0317

10. Swenson SM, Roberts JP, Rhee S, Perito ER. Impact of the Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) growth failure thresholds on mortality among pediatric liver transplant candidates. Am J Transplant 2019;19(12):3308-3318. https://doi.org/10.1111/ajt.15552

11. Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021;35(10):3067-3077. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117

12. Fullington NM, Cauley RP, Potanos KM, et al. Immediate extubation after pediatric liver transplantation: a single-center experience. Liver Transpl. 2015;21(1):57-62. https://doi.org/10.1002/lt.24036

13. Kollisch-Singule M, Ramcharran H, Satalin J, et al. Mechanical Ventilation in Pediatric and Neonatal Patients. Front Physiol 2022; 12: 805620. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.805620

14. Yoeli D, Nguyen T, Wilder M, et al. Immediate extubation following pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant 2022; e14352. https://doi.org/10.1111/petr.14352

15. Fernández-Sarmiento J, Wilches-Cuadros MA, Hernandez-Sarmiento R, et al. Association Between Serum Lactate and Unsatisfactory Outcomes in Critically Ill Children in the Immediate Post-operative Period of Liver Transplantation. Front Pediatr 2022;9:796504. https://doi.org/10.3389/fped.2021.796504

16. Kukreti V, Daoud H, Bola SS, et al. Early critical care course in children after liver transplant. Crit Care Res Pract 2014; 2014:725748. https://doi.org/10.1155/2014/725748

17. Menon J, Shanmugam N, Rammohan A, et al. Neurological complications in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant. 2022; e14376. https://doi.org/10.1111/petr.14376

18. Pendergrast TR, Chapin CA, Kriegermeier AA, et al. Heart rate variability is associated with encephalopathy and outcomes in pediatric acute liver failure. Pediatr Res. 2022;10.1038/s41390-022-02225-2. https://doi.org/10.1038/s41390-022-02225-2

19. Allphin CA, Lynch TP, Aronson LA. Anesthetic considerations for pediatric abdominal solid organ transplantation. Semin Pediatr Surg 2022;31(3):151177. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151177

20. Wasson NR, Deer JD, Suresh S. Anesthetic Management of Pediatric Liver and Kidney Transplantation. Anesthesiol Clin 2017;35(3):421-438. https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.05.001

21. Drobish JK, Reina E, Nieva D, et al. Outcomes following formation of a dedicated pediatric liver transplant anesthesia team. Paediatr Anaesth 2022;32(6):732-739. https://doi.org/10.1111/pan.14421

22. Rech L, Sousa ITE, Tonial CT, Piva JP. Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country. J Pediatr (Rio J) 2022; S0021-7557(22)00069-9. https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.03.005

23. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. Indian Pediatr 2015;52(4):311-313. https://doi.org/10.1007/s13312-015-0630-1

24. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020;21(2):e52-e106. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198

25. Shen Y, Yan J, Cai G, Barhight MF, Brinton J. Interaction between serum chloride increase and baseline chloride level. Intensive Care Med 2019;45(6):909-910. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05612-2

26. Barhight MF, Brinton J, Stidham T, et al. Increase in chloride from baseline is independently associated with mortality in critically ill children. Intensive Care Med 2018;44(12):2183-2191. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5424-1

27. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Barrowman N, et al. Balanced Versus Unbalanced Fluid in Critically Ill Children: Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Crit Care Med 2022;23(3):181-191. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002890

28. Barbariol F, Vetrugno L, Pompei L, et al. Point-of-care ultrasound of the diaphragm in a liver transplant patient with acute respiratory failure. Crit Ultrasound J. 2015; 7:3. https://doi.org/10.1186/s13089-015-0021-9

29. Hamada S, Okamoto T, Ogawa E, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy: Alternative respiratory therapy for severe post-transplant hypoxemia in children with hepatopulmonary syndrome. Pediatr Transplant 2020;24(8):e13813. https://doi.org/10.1111/petr.13813

30. Murase K, Chihara Y, Takahashi K, et al. Use of noninvasive ventilation for pediatric patients after liver transplantation: decrease in the need for reintubation. Liver Transpl 2012;18(10):1217-1225. https://doi.org/10.1002/lt.23491

31. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. Liver Transpl 2011;17(2):144-148. https://doi.org/10.1002/lt.22207

6. CONCLUSÃO

O presente estudo onde avaliamos os fatores associados ao tempo de ventilação mecânica (VM) prolongada no pós-operatório de transplante hepático pediátrico, nos permite concluir que:

a) Entre as características e condições clínico laboratoriais prévios ao transplante hepático, as crianças de menor faixa etária, peso e altura, assim como, a presença de encefalopatia se associam à necessidade de VM por mais de 48 horas no pós-operatório.
b) O maior tempo cirúrgico e maior necessidade de reposição volêmica (cristaloides e transfusão de hemácias) são fatores transoperatórios relevantes que se associam à necessidade de VM por mais de 48 horas no pós-operatório.
c) No período pós-operatório de transplante hepático pediátrico, valores elevados de sódio, cloro e lactato sérico, assim como, o escore VIS alto, necessidade de terapia de substituição renal e escalonamento no tratamento com antibióticos são fatores fortemente associados à VM por mais de 48 horas no pós-operatório.
d) O fato de permanecer por mais de 48hs em ventilação mecânica no pós-operatório de Transplante Hepático não se associou ao aumento nos tempos de internação na UTI pediátrica ou hospitalar.

APÊNDICE A – AVALIAÇÃO RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS PRÓXIMO 48H

Prontuário: _____

Grau de expansão pulmonar: arco costal posterior _____

Cúpulas diafragmáticas: ( ) livres ( ) não livres

Derrame pleural: ( ) sim ( ) não

Sinais sugestivos de edema pulmonar: ( ) sim ( )não ( ) duvidoso

Atelectasias: ( ) sim ( )não

Outros:

Observações:

APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto:	**Cadastro no GPPG:**
Fatores Associados à Ventilação Mecânica Prolongada no Pós-Operatório de Transplante Hepático Pediátrico	

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 22 de Dezembro de 2020.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Betina Bittencourt	Betina Bittencourt
Jefferson Piva	
Sandra Vieira	SandraMGVieira
Cinara Andreolio	
Ronaldo Albé Lucena	
Iara Regina Siqueira Lucena	

APÊNDICE C– E-MAIL SUBMISSÃO PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE

---------- Forwarded message ---------
De: **Pediatric Critical Care Medicine** <em@editorialmanager.com>
Date: ter., 25 de out. de 2022 às 09:29
Subject: PCCM Submission Confirmation for Factors associated with prolonged ventilation in the postoperative period of pediatric liver transplantation
To: Jefferson P Piva <jpiva@hcpa.edu.br>

Oct 25 2022 08:28AM

Dear Dr. Piva,

Your submission entitled "Factors associated with prolonged ventilation in the postoperative period of pediatric liver transplantation" has been received by the journal editorial office.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.
https://www.editorialmanager.com/pccm/

Additionally, you may view the Additional Information questions to obtain the copyright information by clicking here: Additional Information

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind Regards,

Pediatric Critical Care Medicine