KARINA GORDON

**Influência da transfusão de concentrado de
hemácias na evolução pós-operatória de crianças
submetidas a transplante hepático com doador vivo**

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

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Joel Avancini Rocha Filho
Coorientadora: Profa. Dra. Estela Regina Ramos Figueira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gordon, Karina

Influência da transfusão de concentrado de hemácias na evolução pós-operatória de crianças submetidas a transplante hepático com doador vivo / Karina Gordon -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Anestesiologia.

Orientador: Joel Avancini Rocha Filho.

Coorientadora: Estela Regina Ramos Figueira

Descritores: 1.Cirrose hepática 2.Transplante de fígado 3.Criança 4.Doadores vivos 5.Transfusão de eritrócitos 6.Complicações pós-operatórias 7.Sobrevivência pós-tratamento 8.Rejeição de enxerto

USP/FM/DBD-353/17

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado:

Aos meus pais, Henry e Renata, que me ensinaram a importância do estudo, do respeito e da perseverança, guiando-me e incentivando-me, diariamente, desde a mais tenra infância.

Ao meu esposo, José Antônio, por testemunhar as incontáveis horas de sacrifício e dedicação, por zelar pela família e por seu amor incondicional.

Aos meus filhos, Mariana e Victor que, apesar do meu cansaço e impaciência frequentes, me compreenderam e me apoiaram até o fim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela graça da vida, da saúde, da família, do amparo, da misericórdia, por me guiar nas horas incertas e me fortalecer perante às dificuldades, me fazendo realizar este sonho.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pela grande oportunidade proporcionada em minha vida profissional.

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela dedicação ao programa, pelas boas sugestões dadas à tese e pela oportunidade proporcionada em minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Joel Avancini Rocha Filho, pela orientação, pela experiência, pelo seu conhecimento e pelos valiosos ensinamentos, transmitidos na fundamentação e confecção desta tese.

À Profa. Dra. Estela Regina Ramos Figueira, pela coorientação, pela experiência, pela paciência, pelos conselhos e pela confiança transmitidas, na fundamentação e confecção desta tese.

Ao Prof. Dr. Paulo Chapchap, exímio cirurgião pediátrico, pioneiro deste notável programa e fundador do Departamento de Transplante Hepático, no AC Camargo Cancer Center e Hospital Sírio Libanês, por me despertar o interesse em conduzir a anestesia de crianças graves submetidas a transplante hepático e a cirurgias pediátricas oncológicas.

Ao Prof. Dr. Eduardo Caronne, exímio gastrocirurgião ex-chefe do Departamento de Transplante Hepático, no AC Camargo Cancer Center, por me orientar na prática anestésico-cirúrgica com seu jeito enérgico, porém, paternalista (*in memoriam*).

Ao Prof. Dr. Eduardo Antunes, gastrocirurgião e atual chefe do Departamento de Transplante Hepático, no AC Camargo Cancer Center, pelo respeito e anuência em relação a condução deste estudo.

Ao Prof. Dr. João Seda Neto, cirurgião pediátrico, pelo apoio, confiança e disponibilização de dados cirúrgicos fundamentais na elaboração deste estudo.

Aos Drs. Marcel Benavides, gastrocirurgião e Helry Cândido, cirurgião pediátrico, integrantes da equipe de Transplante Hepático, no AC Camargo Cancer Center, pelo respeito, coleguismo e dedicação aos pacientes.

À Profa. Dra. Renata Pugliese, hepatologista pediátrica, pela compreensão, presteza e disponibilização de dados clínicos fundamentais na elaboração deste estudo.

À Dra. Massami Kayabashi, exímia intensivista pediátrica, pela assistência profissional, dedicação e carinho imensuráveis aos pacientes e pelos ensinamentos essenciais de terapia intensiva pediátrica.

Ao Dr. Eduardo Henrique Giroud Joaquim, professor e chefe do Departamento de Anestesiologia do AC Camargo Cancer Center, pelos ensinamentos, incentivo, confiança, oportunidade de aprendizado e aprimoramento profissional, em especial, ao que tangeu o desenvolvimento deste estudo.

Ao Dr. Luiz Antônio Mondadori, anestesiológista e grande amigo, pela inteligência, confiança, dedicação, altruísmo e, principalmente, pelo apoio logístico ilimitado na confecção do banco de dados que, efetivamente, viabilizou a execução deste estudo.

Ao Dr. Alex Madeira Vieira, anestesiológista, intensivista pediátrico e amigo, pela paixão e dedicação ao trabalho, além de "dividir o peso do piano" comigo.

Aos colegas anestesiológistas, pelo convívio prazeroso durante todos estes anos e pelas divertidas "conversas de corredor" que, acima de tudo, tornaram esta jornada muito mais leve.

Ao Departamento de Anestesiologia da Unidade de Fígado *Queen Elizabeth Hospital* de Birmingham (Reino Unido) e todo seu corpo clínico, que me acolheu como estagiária e contribuiu de maneira decisiva em minha formação profissional.

A todos os médicos, odontologistas, profissionais de enfermagem, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, assistentes sociais, escriturários, voluntários e demais colaboradores, envolvidos com os Departamentos de Anestesiologia, de Transplante Hepático, de Pediatria, de Estomatologia, centro cirúrgico, Unidade de Terapia Intensiva, enfermarias, ambulatórios, escola infantil e casas de apoio do AC Camargo Cancer Center.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do AC Camargo Cancer Center pela agilidade e presteza, na disponibilização dos prontuários médicos ao longo de dezoito meses de pesquisa.

À bibliotecária, Isabel Figueiredo, da Divisão de Biblioteca e Documentação, pela elaboração da folha de rosto, ficha catalográfica e resumo e, ao funcionário, Josué Moreira, do setor de editoração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela formatação e encadernação.

Ao estatístico Vinicius Fernando Calsavara pela paciência, eficiência e solicitude na análise estatística deste estudo.

Aos doadores, exemplos de amor, dedicação e abnegação, e aos receptores, pela coragem no enfrentamento diário dos seus desafios, a todos que participaram efetivamente deste programa, corresponsáveis pelos bons resultados, minha admiração, meu respeito, e meus sinceros agradecimentos.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cadoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	13
3	MÉTODOS	15
3.1	Critérios de elegibilidade	16
3.1.1	Critérios de inclusão.....	16
3.1.2	Critérios de exclusão.....	16
3.2	Desenho do estudo.....	17
3.3	Classificação das complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo ⁹⁸ adaptada neste estudo para a população pediátrica e determinação das complicações graves.....	18
3.4	Variáveis estudadas	20
3.4.1	Variáveis pré-operatórias	21
3.4.2	Variáveis intraoperatórias.....	21
3.4.3	Variáveis pós-operatórias.....	22
3.4.4	Rejeição	23
3.5	Complicações	23
3.6	Tempo de internação e seguimento pós-alta hospitalar.....	27
3.7	Monitorização intraoperatória, técnica anestésica e técnica cirúrgica	28
3.8	Análise estatística.....	31

4	RESULTADOS	34
4.1	Participação do estudo	35
4.2	Características pré-operatórias da população geral e dos grupos	37
4.2.1	Características antropométricas e clínico-laboratoriais pré-operatórias dos grupos de complicações maiores e menores	37
4.2.2	Características antropométricas e clínico-laboratoriais pré-operatórias dos grupos de maior e menor volume transfusional de concentrado de hemácias no período perioperatório	39
4.2.3	Distribuição das etiologias das hepatopatias de base na amostra total e segundo os grupos de maior e menor volume transfusional de concentrado de hemácias	41
4.3	Análise comparativa das variáveis clínico-laboratoriais do intraoperatório e dos dados evolutivos do pós-operatório precoce dos grupos estudados de acordo com o volume concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	43
4.4	Determinação dos fatores de risco independentes de transfusão de concentrado de hemácias no período perioperatório	44
4.5	Análise comparativa das complicações pós-operatórias entre os grupos com maior e menor volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	46
4.5.1	Complicações do pós-operatório precoce utilizando a classificação de Clavien-Dindo adaptada e mortalidade pós-operatória de trinta dias após o transplante hepático dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	46
4.5.2	Complicações do pós-operatório precoce segundo tipo e gravidade dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	47
4.5.3	Complicações do pós-operatório tardio segundo tipo e gravidade dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	49
4.5.3.1	Complicações pós-operatórias até um ano após o transplante hepático segundo tipo e gravidade	49
4.5.3.2	Complicações pós-operatórias até cinco anos após o transplante hepático segundo tipo e gravidade	51
4.5.3.3	Complicações pós-operatórias até dez anos após o transplante hepático segundo tipo e gravidade	53

4.5.4	Análise gráfica das principais complicações pós-operatórias por períodos	55
4.6	Complicações imunológicas segundo grupos de maior e menor volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório.....	61
4.7	Complicações pós operatórias relacionadas ao enxerto e mortalidade de dez anos após o transplante hepático	63
4.8	Determinação dos fatores de risco independentes relacionados à mortalidade	64
4.9	Sobrevida após o transplante de fígado	66
4.9.1	Sobrevida global dos pacientes	66
4.9.2	Sobrevida global dos enxertos	67
4.9.3	Análise da sobrevida de acordo com as complicações maiores.....	68
4.9.3.1	Sobrevida dos pacientes de acordo com as complicações maiores	68
4.9.3.2	Sobrevida dos enxertos de acordo com as complicações maiores	69
4.9.4	Análise da sobrevida de acordo com o volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório	70
4.9.4.1	Sobrevida dos pacientes de acordo com volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório.....	70
4.9.4.2	Sobrevida dos enxertos de acordo com volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório.....	71
5	DISCUSSÃO	72
6	CONCLUSÕES	101
7	ANEXOS	103
8	REFERÊNCIAS.....	125

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
ALT	alanina amino transaminase
AST	aspartato amino transaminase
BT	bilirrubina total
Cai	cálcio iônico
dL	Decilitro
Dr	Doutor
Dra	Doutora
FA	fosfatase alcalina
g	Gramma
GGT	gamaglutamiltranspeptidase ou gamaglutamiltransferase
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HR	<i>hazard ratio</i> ou razão de risco
IC	Intervalo de confiança
IOP	Intraoperatório
kg	Quilograma
L	Litro
mcg	Micrograma
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mMol	Milimol
N ou N°	Número
OR	<i>odds ratio</i> ou razão de chance
<i>p</i>	nível de significância
Per	Perioperatório
PO	pós-operatório
Pré	pré-operatório
Prof	Professor
Profa	Professora
Rel C/P	relação de TTPA controle para o paciente
RNI	razão normalizada internacional

LISTA DE SIGLAS

ABO	sistema de antígenos de superfície das hemácias
ACH ou HTr	alto volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório ou high transfusion
ALT	alanina amino transaminase
AP	atividade de protrombina
APC	célula apresentadora de antígeno
AST	aspartato amino transaminase
AVBEH	Atresia de Vias Biliares Extra-Hepáticas
AVCI	acidente vascular cerebral isquêmico
BCH ou LTr	baixo volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório ou low transfusion
BT	bilirrubina total
CB	complicações biliares
CH	concentrado de hemácias
CMa	complicações maiores
CMe	complicações menores
CMV	Citomegalovírus
CP	concentrado de plaquetas
CPRE	colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPTH	colangiografia percutânea transhepática
CRIO	concentrado de Crioprecipitado
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CTS	<i>Colaborative Transplant Study</i>
DCr ou CICr	depuração de creatinina ou <i>clearance of creatinine</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EB	estenose biliar
EBV	Epstein-Barr virus
EDA	endoscopia digestiva alta
FB	fístula biliar
GGT	gamaglutamiltranspeptidase ou gamaglutamiltransferase
HACC	AC Camargo Cancer Center
HC	hemocomponente
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HLA	sistema de antígenos de linfócitos humanos
LDLT	<i>Living Donor Liver Transplantation</i>
MELD	<i>Model of End-Stage Liver Disease</i>
MV2000	sistema operacional de banco de dados eletrônico do HACC
PELD	<i>Pediatric End-Stage Liver Disease</i>
PFC	plasma fresco congelado
PLT	<i>Pediatric Liver Transplantation</i>

PMN	Polimorfonucleares
PNF	<i>Primary Non Function</i> ou não funcionamento primário
POC	<i>postoperative complications</i>
PTLD	<i>Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders</i>
PVC	pressão venosa central
RAC	rejeição aguda celular
RBC	<i>red blood cells</i>
Rel C/P	relação de TTPA controle para o paciente
RNI	razão normalizada internacional
RNM	ressonância nuclear magnética
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
ROTEM	tromboelastometria rotacional
RPIPP ou	relação do peso do implante para o peso do paciente ou
GBWR	<i>graft-to-body-weight ratio</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema Nervoso Central
SO	sala operatória
SPLIT	<i>Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group</i>
TACO	<i>Transfusion Associted Circulatory Overload</i>
TC	tomografia computadorizada
TEG	tromboelastografia
TH	transplante hepático
THA	trombose de artéria hepática
THP	transplante hepático pediátrico
TI	tempo de internação
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i>
TRIM	<i>Transfusion-Related Immune Modulation</i>
TTPA	tempo de tromboplastina parcialmente ativada
TVPo	trombose de veia porta
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
US	ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ZE/I ou	z-escore de estatura para idade ou <i>length-for-age z-score</i>
ZLEN	
ZIMC ou	z-escore de índice de massa corpórea para idade ou
ZBMI	<i>body-mass-index-for-age z-score</i>
ZP/E ou	z-escore de peso para estatura ou <i>weight-for-length z-</i>
ZWFL	<i>score</i>
ZP/I ou	z-escore de peso para idade ou <i>weight-for-age z-score</i>
ZWEI	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) do volume de concentrado de hemácias transfundido no período perioperatório, de 24 h antes até 48 h após o transplante hepático e indexado pelo peso corpóreo (CH).....	32
Figura 2. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo	36
Figura 3. Complicações alérgicas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	55
Figura 4. Complicações cardiovasculares maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	56
Figura 5. Complicações infecciosas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	57
Figura 6. Complicações neoplásicas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	58
Figura 7. Complicações relacionadas à rejeição maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	59
Figura 8. Complicações respiratórias maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	60
Figura 9. Complicações relacionadas a sangramento maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático	61

Figura 10. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com intervalo de confiança 95% de 240 pacientes submetidos a transplante hepático pediátrico com doador vivo 66

Figura 11. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático com intervalo de confiança 95% de 240 pacientes submetidos a transplante hepático pediátrico com doador vivo 67

Figura 12. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do grupo CMe (109 pacientes sem nenhuma complicação ou com complicações menores - grau I-IIIa) e do grupo CMe (131 pacientes com ao menos uma complicação maior - grau IIIb-V) 68

Figura 13. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos enxertos hepáticos do grupo CMe (109 pacientes sem nenhuma complicação ou com complicações menores, grau I-IIIa) e do grupo CMa (131 pacientes com ao menos uma complicação maior, grau IIIb-V). 69

Figura 14. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do grupo BCH (103 pacientes transfundidos no perioperatório com volume menor ou igual a 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo) e do grupo ACH (137 pacientes transfundidos no perioperatório com volume maior que 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo)..... 70

Figura 15. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos enxertos hepáticos do grupo BCH (103 pacientes transfundidos no perioperatório com volume menor ou igual a 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo) e do grupo ACH (137 pacientes transfundidos no perioperatório com volume maior que 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo)..... 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Clavien-Dindo.....	19
Tabela 2. Classificação de Clavien-Dindo adaptada para pacientes pediátricos	20
Tabela 3. Análise univariada e regressão logística múltipla dos dados perioperatórios segundo os grupos categorizados pela gravidade das complicações pós-operatórias.....	38
Tabela 4. Características dos pacientes e análises laboratoriais pré-operatórias segundo o volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso corpóreo e transfundido no perioperatório	40
Tabela 5. Classes das hepatopatias crônicas segundo transfusão perioperatória do volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso	42
Tabela 6. Dados intraoperatórios e de pós-operatório precoce comparando os grupos de pacientes segundo transfusão perioperatória do volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso	44
Tabela 7. Análise univariada e regressão logística múltipla de dados pré-operatórios e intraoperatórios dos grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório.....	45
Tabela 8. Análise comparativa das complicações pós-operatórias da internação utilizando a classificação de Clavien-Dindo adaptada e mortalidade pós-operatória de 30 dias pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume de concentrado de hemácias perioperatório	47
Tabela 9. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias durante o período de internação pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório	48
Tabela 10. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 1 ano pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório	50
Tabela 11. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 5 anos pós-transplante hepático segundo os grupos	

categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório	52
---	----

Tabela 12. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 10 anos pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório	54
--	----

Tabela 13. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias imunológicas segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso ao longo dos quatro períodos analisados	62
---	----

Tabela 14. Dados de evolução pós-operatória de 2001 a 2011, segundo complicações relacionadas ao enxerto e mortalidade em 10 anos.....	63
---	----

Tabela 15. Fatores de risco independentes de óbito identificados por regressão de Cox simples e múltipla	65
---	----

RESUMO

Gordon K. *Influência da transfusão de concentrado de hemácias na evolução pós-operatória de crianças submetidas a transplante hepático com doador vivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Transfusão sanguínea tem sido associada ao aumento de complicações pós-operatórias (PO). Entretanto, há poucos estudos na área de transplante hepático pediátrico (THP). O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da transfusão de concentrado de hemácias (CH) no período perioperatório sobre as complicações e a sobrevida do THP. Este é um estudo observacional analítico retrospectivo que avaliou 240 crianças com peso ≤ 20 kg, submetidos a THP, com doador vivo. As complicações PO foram avaliadas segundo a classificação de Clavien-Dindo, e os pacientes classificados segundo a presença ou ausência de complicações graves. Estes pacientes foram estudados de acordo com o volume de CH transfundido no perioperatório, sendo incluídos 103 pacientes no grupo de baixo volume de CH (BCH, $\leq 27,5$ mL/kg) e 137, no grupo de alto volume de CH (ACH, $>27,5$ mL/kg). Os fatores independentes de risco para transfusão de CH perioperatório foram identificados por regressão logística multivariada e os de sobrevida, por regressão múltipla de Cox. As sobrevidas do enxerto e do paciente foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier e teste de *Log-Rank*. O nível de significância estatística considerado foi $p < 0,05$. A transfusão de CH perioperatório foi o único fator de risco independente para complicação grave. No pré-operatório, o grupo ACH apresentou idade, peso, estatura, hemoglobina (Hb), sódio (Na) e depuração de creatinina (DCr) menores, graus mais elevados de desnutrição e ascite, escore PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) e RNI (razão normalizada internacional) maiores, do que o grupo BCH. No intraoperatório, o grupo ACH apresentou Hb e Na menores e RNI, relação peso do implante para peso do paciente (RPIPP), tempos anestésico e cirúrgico, volumes de fluido e de diurese maiores, do que o grupo BCH. No pós-operatório, o grupo ACH apresentou menor taxa de extubação precoce, intubação mais prolongada e períodos de internação em UTI e hospitalar maiores do que o grupo BCH. Durante o período de internação pós-THP, o grupo ACH apresentou mais complicações por paciente, mais complicações graves, mais pacientes com, ao menos uma complicação grave, maior mediana de complicações graves, mais complicações cardiológicas, respiratórias, infecciosas maiores e sangramentos e menos complicações alérgicas e rejeições. O grupo ACH apresentou maior mortalidade até 30 dias pós-THP, diferentemente do grupo BCH, que não apresentou nenhum óbito neste período. Até 10 anos, foram observadas mais complicações cardiovasculares, respiratórias, infecciosas maiores e neoplásicas menores e menos rejeições, além de maior número de óbitos no grupo ACH, comparado ao grupo BCH. Foram fatores independentes de risco para transfusão de CH perioperatório: z-escore peso/estatura (ZP/E), PELD, DCr, Hb e Na pré-operatórios e RPIPP. Foram fatores de risco independentes de mortalidade: DCr (HR = 0,995; $p = 0,023$) e CH $>27,5$ mL/kg (HR = 3,031; $p = 0,009$). O grupo ACH apresentou sobrevida de enxerto e de paciente menores, em 1, 5 e 10 anos pós-THP do que o grupo BCH. **CONCLUSÃO:** A transfusão de concentrado de hemácias no perioperatório do THP com doador vivo está diretamente associada ao aumento da morbidade e à redução da sobrevida do enxerto e do paciente.

Descritores: cirrose hepática; transplante de fígado; criança; doadores vivos; transfusão de eritrócitos; complicações pós-tratamento; sobrevivência pós-tratamento; rejeição de enxerto

SUMMARY

Gordon K. *Influence of red blood cells transfusion on postoperative outcome of pediatric living donor liver transplantation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Blood transfusion has been associated with an increase in postoperative complications (POC). However, there are few studies in the area of pediatric liver transplantation (PLT). The aim of the study was to evaluate the impact of perioperative red blood cells (RBC) transfusion on POC and PLT survival. This is an observational retrospective analytical study that evaluated 240 children weighing ≤ 20 kg, undergoing living donor liver transplantation (LDLT). POC were assessed according to the Clavien-Dindo classification, and the patients classified, whether they presented or not major complications. These patients were studied according to the perioperative transfused RBC volume, with 103 patients in the low transfusion group (LTr, ≤ 27.5 mL/kg) and 137 in the high transfusion group (HTr, > 27.5 mL/kg). The independent risk factors of the perioperative RBC transfusion were identified by multivariate logistic regression and mortality independent risk factors, by multiple Cox regression. Graft and patient survival were assessed using the Kaplan-Meier method and Log-Rank test. Level of statistical significance was $p < 0.05$. Perioperative RBC transfusion was the only independent risk factor for major complication. In the preoperative period, the HTr group presented lower age, weight, length, hemoglobin (Hb), sodium (Na) and creatinine clearance (CrCl) and more severe malnutrition and ascites, higher PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) score and INR (International normalized ratio), than the LTr group. In the intraoperative period, the HTr group presented lower Hb and Na and higher INR levels, higher graft-to-body-weight ratio (GBWR), longer anesthetic and surgical times and larger fluid and urine volumes, than the LTr group. In the postoperative period, the HTr group had a lower rate of early extubation, longer intubation period and longer ICU and hospitalization periods, than the LTr group. During the post-PLT hospitalization period, the HTr group presented more complications per patient, more major complications, more patients with at least one major complication and a higher median number of major complications, than the LTr group. Furthermore, the HTr group presented more major cardiovascular, respiratory, infectious and bleeding complications and less allergic and rejection complications than LTr group. The HTr group presented higher mortality up to 30 days post-PLT, unlike the LTr group, which did not present any deaths during this period. Up to 10 years, the HTr group presented more major cardiovascular, respiratory, infectious and minor neoplastic complications and less rejections besides, a higher mortality, compared to the LTr group. The independent risk factors for perioperative RBC transfusion were: z-score weight/length (ZWL), PELD score, CrCl, preoperative Hb and Na and GBWR. The independent risk factors for mortality were: CrCl (HR = 0.995, $p = 0.023$) and RBC volume > 27.5 mL/kg (HR = 3.031, $p = 0.009$). The HTr group presented lower graft and patient survival at 1, 5 and 10 years post-PLT than the LTr group. **CONCLUSION:** The transfusion of red blood cells in the perioperative period of the pediatric LDLT is directly associated with increased morbidity and reduced graft and patient survival.

Descriptors: liver cirrhosis; liver transplantation; child; living donors; liver transplantation; erythrocyte transfusion; postoperative complications; disease-free survival; graft rejection

1 INTRODUÇÃO

Transplantar não é apenas uma cirurgia mas um complexo conjunto de medidas, envolvendo conhecimento teórico-prático, técnicas inovadoras, tecnologia avançada e cooperação profissional multidisciplinar, que permitam remover e transferir, com êxito, um órgão ou tecido, de um indivíduo para o outro, com um propósito terapêutico¹.

A história dos transplantes de órgãos sólidos iniciou-se com o desenvolvimento de técnicas de sutura vascular, por Alexis Carrel, dando-lhe o Premio Nobel de Medicina, em 1912. Welch, em 1955, fez a primeira descrição científica de um transplante hepático (TH) ectópico na cavidade abdominal². Em 1958, Moore et al descreveram a técnica de TH em cães. Starzl et al.³, em 1959, demonstraram técnicas de hepatectomia total que são utilizadas até hoje. No mesmo período, desenvolveu-se o conceito de que a perfusão hipotérmica intraportal com Ringer lactato e solução de Euro-Collins, poderia preservar o fígado por até 12 horas, permitindo a captação de enxertos em regiões mais distantes e facilitando a programação cirúrgica⁴⁻⁶. O primeiro TH ortotópico foi realizado em 1963, por Thomas Starzl, em uma criança de 3 anos com atresia de vias biliares que recebeu um enxerto hepático de doador falecido, também de 3 anos, portador de tumor cerebral de 3º ventrículo. O receptor, porém, faleceu em sala operatória por hemorragia maciça⁷. Em 1967, foi feita nova tentativa, pelo mesmo cirurgião, em uma criança de 1 ano e meio, com hepatocarcinoma, que sobreviveu 400 dias^{8,9}. Durante o período de 1967 a 1972, diante dos resultados insatisfatórios, somente quatro grandes centros continuaram com seus programas de TH: o serviço de Thomas Starzl, em

Pittsburgh (Estados Unidos); o de Roy Calne, em Cambridge (Inglaterra); o de Ruud Krom, em Gröningen (Holanda); e o de Rudolf Pichlmayr, em Hannover (Alemanha)¹⁰⁻¹².

Até 1977, duzentos TH haviam sido realizados no mundo e a sobrevida média era de 11 a 39%^{11, 13, 14}. As complicações infecciosas e a rejeição crônica eram, respectivamente, a causa de morte precoce e tardia mais frequentes. Com o surgimento da ciclosporina, em 1974, a sobrevida de 20% destes pacientes, saltou para 70%¹⁵. Inicialmente utilizada em transplantes renais, foi usada por Calne, em 1979, pela primeira vez, em dois TH^{16, 17}. Starzl et al.¹⁸, em 1981, associaram a ciclosporina à prednisona com resultados animadores.

Em 1983, após 531 TH realizados, o Governo Americano promoveu uma reunião em Washington, que definiu consensualmente aspectos controversos sobre TH e o declarou como procedimento terapêutico e não mais experimental (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1984*)^{19,20}.

Na América Latina, o primeiro TH foi realizado no Brasil por Marcel Cerqueira Cesar Machado em 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP)²¹. O TH tornou-se um procedimento rotineiro no país, sendo realizado com sucesso em vários centros transplantadores. O Brasil participou ativamente da evolução mundial do TH, e em 1988, Sivano Raia²² realizou no HC/FMUSP o primeiro TH com doador vivo do mundo, transplantando o segmento lateral esquerdo do fígado de um adulto em uma criança de 4 anos portadora de atresia de vias biliares, sendo que, no ano de 2012, figurava como segundo país com o maior número de TH realizados. O TH intervivos é uma terapia de sucesso e o Brasil tem posição de

destaque, sendo líder na América Latina na realização do TH intervivos adulto e pediátrico, tendo realizado 2086 TH intervivos até dezembro de 2014²³. A Coreia é o representante de maior sucesso deste procedimento, tendo realizado até 2013 mais de 8 mil TH intervivos em seus 40 centros transplantadores²⁴.

Decorridos mais de 40 anos do primeiro TH, realizam-se, no mundo, na atualidade, mais de 10 mil TH por ano. Nas últimas décadas, grandes foram os avanços nas áreas de técnica anestésico-cirúrgica, no aprimoramento farmacológico da imunossupressão, bem como, no desenvolvimento de uma compreensão mais abrangente da fisiopatologia multifatorial da coagulopatia no hepatopata, o que permitiu o aumento da sobrevida dos pacientes submetidos a TH²⁵⁻²⁸. Atualmente, o TH é reconhecido como terapêutica de eleição da insuficiência hepática aguda ou crônica avançadas, em adultos e crianças. Na fase terminal da doença hepática, podem ocorrer complicações com risco de morte e que, normalmente, justificam o urgenciamento destes pacientes, como: encefalopatia hepática, hipertensão portal, sangramento digestivo, síndrome hepatopulmonar, hipertensão portopulmonar, síndrome hepatorrenal, ascite volumosa e incontrolável, prurido intenso, peritonites bacterianas espontâneas e colangites de repetição, coagulopatia, desnutrição proteico-calórica grave com sarcopenia²⁹, distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos importantes. Estas complicações, em sua grande maioria, são reversíveis com o TH, quando indicado no momento adequado³⁰. Os pacientes que outrora tinham prognóstico fatal, no presente, são submetidos a TH adulto com taxas de sobrevida de 90% em 1 ano e de 80% em 5 anos^{31, 32}.

O transplante hepático pediátrico (THP) é definido como o transplante hepático realizado em pacientes até 18 anos de idade. Devido a avanços

tecnológicos e de técnicas intervencionistas e cirúrgicas, assim como, o aprimoramento da medicina intensiva neonatal e pediátrica, houve um aumento do número de THP realizados e uma redução na idade de sua indicação. Atualmente, cerca de 27% dos THP são realizados em crianças abaixo de 1 ano de vida³³. Dentre os pacientes pediátricos, a sobrevida atingiu níveis de 95% em 1 ano e 85% em 5 anos, dependendo da doença de base, podendo cair até 65 a 70% em 1 ano na insuficiência hepática aguda³⁴⁻³⁷.

Frente ao descompasso entre uma alta demanda e uma baixa oferta de órgãos, sobretudo nesta faixa etária, relacionada a vários entraves sócio-econômicos, políticos, culturais e religiosos, principalmente devido a uma elevada taxa de recusa de doação, técnicas alternativas de obtenção de enxertos foram desenvolvidas, com a finalidade de encurtar o tempo de espera por um órgão, reduzir a morbimortalidade e melhorar o prognóstico destes pacientes. Em relação ao doador falecido, Broelsch e Bismuth, em 1980, utilizaram técnica de plastia ou redução do enxerto. Em 1988, Pichlmayr et al.¹⁹ fizeram o primeiro *split* (bipartição do enxerto), beneficiando desta maneira, dois receptores simultaneamente. Todavia, a utilização de fígado reduzido tem uma menor sobrevida do enxerto e do receptor, sendo recomendado priorizar o uso de *split*, em detrimento do reduzido. Não há evidência que indique o uso de doadores com critérios de doação estendidos para receptores pediátricos de TH³⁸.

Apesar da mudança no sistema de alocação ocorrida em 2006, permitindo a priorização das crianças no recebimento de órgãos³⁹, o número de doadores falecidos passíveis de *split*, ainda é pequeno e doadores abaixo de 15 anos de idade são escassos³³, fatores determinantes do crescente aumento de TH com

doador vivo, na faixa pediátrica⁴⁰. Os resultados de sobrevida dos paciente e dos diversos tipos de enxerto de doador falecido e doador vivo têm sido semelhantes, à exceção de receptores abaixo de dois anos, cuja sobrevida do paciente e do enxerto de doador vivo é maior, com menores índices de retransplante^{40,41}.

O número de transplantes com doador vivo aparentado tem aumentado anualmente. No Ocidente, representa menos de 5% de todos os THP. Contrariamente no Oriente, particularmente no Japão, a maioria dos TH são realizados com doador vivo, uma vez que há entraves culturais e religiosos, quanto à aceitação de transplantes com doadores falecidos. Segundo banco de dados de um estudo colaborativo de transplante (CTS - *Collaborative Transplant Study*), realizado por um grupo chamado SPLIT (*Studies of Pediatric Liver Transplantation*), de 1985 até 2013, houve um aumento significativo, passando de zero para 33% dos THP, realizados em pacientes de 0 a 14 anos de idade. Segundo análise deste banco de dados, a sobrevida de 5 anos dos pacientes transplantados com doador vivo (83,7%) vs. doador falecido (81%) não mostrou diferença significativa. A sobrevida de 5 anos dos enxertos, no entanto, foi significativamente maior em THP com doador vivo (78,2%), em relação ao doador falecido (71,4%)^{33, 42}.

As indicações de THP podem ser divididas em classes de hepatopatias de base: 1) colestases extra-hepáticas: atresia de vias biliares extra-hepáticas (AVBEH) e cistos de colédocos; 2) colestases intra-hepáticas: síndrome de Alagile, hipoplasia de vias biliares não sindrômática, colangite esclerosante primária e colangioesclerose intrahepática primária familiar; 3) doenças metabólicas: tirosinemia, deficiência de alfa-1 antitripsina, síndrome de Cligler-Najar tipo 1, glicogenoses, defeitos do ciclo da ureia, oxalúria tipo I, acidemia

orgânica, defeitos da lipase ácida, hipercolesterolemia familiar, hemofilias, porfíria, doença de Niemann-Pick, deficiência de proteína e fibrose cística; 4) Hepatites ou cirroses: virais, idiopáticas, autoimunes, criptogenéticas; 5) Insuficiência Hepática fulminante: doença de Wilson, síndrome de Duncan, agentes virais, drogas ou toxinas, ignorada; 6) Neoplásicas: hepatoblastoma, hepatocarcinoma, carcinoma fibrolamelar, sarcoma, hemangioma e hemangiendotelioma 7) Miscelânea: síndrome de Budd-Chiari, doença de Caroli secundária ao trauma ou à nutrição parenteral e fibroses a esclarecer⁴³.

A AVBEH é a principal indicação de TH na faixa etária pediátrica. A incidência atual é de 1 caso para cada 8.000 a 18.000 nascidos vivos⁴⁴. As infecções virais causadas por citomegalovírus⁴⁵, reovírus⁴⁶ e rotavírus⁴⁷, têm sido estudadas como possíveis agentes desencadeadores de uma obstrução imunomediada⁴⁸⁻⁵¹ que, associada à suscetibilidade genética⁵¹ e às alterações do desenvolvimento embrionário da árvore biliar, são aspectos que podem participar da etiopatogênese da obliteração das vias biliares extra-hepáticas⁵². O prognóstico destas crianças, quando não tratadas, é a evolução para insuficiência hepática e óbito com 1 ano de idade, em 50 a 80% dos pacientes e até 3 anos, em 90 a 100% dos pacientes⁵³. Ainda hoje, o único tratamento disponível é a portoenterostomia ou cirurgia de Kasai, cujos resultados são melhores quando realizada nos primeiros dois meses de vida, muito embora, mesmo realizada precocemente, os pacientes necessitam de TH, em 70 a 80% dos casos durante as primeiras duas décadas de vida^{54, 55}.

Atualmente, acredita-se que a identificação precoce de fatores prognósticos de morbimortalidade deva ser o passo mais determinante para a redução da morbimortalidade perioperatória⁵⁶⁻⁶⁰. Neste contexto, a transfusão

de hemocomponentes (HC) tem sido amplamente associada ao aumento da morbimortalidade a curto, médio e longo prazos nos diferentes cenários cirúrgicos⁶¹⁻⁶⁵. Há vários estudos retrospectivos avaliando um grande número de pacientes oncológicos, demonstrando menor tempo de recorrência e aparecimento precoce de metástases de tumores de mama, de pulmão, hepatocarcinoma e carcinoma de reto, em pacientes transfundidos, quando comparados a pacientes que não receberam transfusão sanguínea^{64, 65}. Em 2009, Shiba et al.⁶⁴ mostraram que a transfusão de HC, em pacientes adultos submetidos à ressecção hepática por hepatocarcinoma, se correlacionou com o aumento da recidiva tumoral e diminuição de sobrevida. Este estudo, ratifica resultados anteriores semelhantes em cirurgias oncológicas colon-retais^{61, 66}, gástricas⁶⁷ e mamárias⁶⁸.

Na área de TH, a transfusão de HC como concentrado de hemácias (CH), plasma fresco congelado (PFC) e plaquetas (CP), já foi identificada como fator prognóstico de morbimortalidade, portanto, existe uma crescente tendência atual de racionamento do uso de HC^{62, 69, 70}.

As complicações mais frequentemente relacionadas à transfusão de HC incluem erros de identificação, reações alérgicas, sobrecarga volêmica, intoxicação por citrato, alterações eletrolíticas, infecções, aloimunização, imunomodulação, imunossupressão e maior recorrência de neoplasias^{65, 71, 72}. O uso de HC parece ser importante fator prognóstico de morbimortalidade, aumentando o número de complicações perioperatórias como: edema pulmonar de origem cardiogênica por sobrecarga volêmica (TACO - *Transfusion Associated Circulatory Overload*) ou não cardiogênica relacionada à imunomodulação (TRIM - *Transfusion Related Immune Modulation*), por lesão

pulmonar aguda pós-transfusional (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*) e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), intubação prolongada, e maior período de ventilação mecânica. O uso de HC pode ainda, levar a ocorrência de íleo prolongado, insuficiência renal, sangramento, trombose, infecção, aumento do período de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e internação hospitalar, menor sobrevida do enxerto e menor sobrevida do paciente transplantado^{56, 73, 74}.

Diversas estratégias tem sido adotadas para diminuir a transfusão de HC no período perioperatório. Essas medidas podem ser classificadas em medidas profiláticas, técnicas e farmacológicas. Como medidas profiláticas, tem-se o reconhecimento de grupos de risco para sangramento e a suspensão prévia de drogas que interfiram na coagulação. Como medidas técnicas, tem-se controle de pressão venosa central, a manobra de Pringle; o bisturi ultrassônico e de argônio; a captação e o reaproveitamento de sangue perdido no período intraoperatório (*cell saver*); a hipotensão controlada; a tromboelastografia (TEG®) ou a tromboelastometria rotacional (ROTEM®). Finalmente, tem-se as medidas farmacológicas, como o uso de eritropoetina, desmopressina, vasopressina, antifibrinolíticos, como o ácido épsilon-aminocapróico e o ácido tranexâmico, o complexo protrombínico, fibrinogênio liofilizado, fator VIIa recombinante e selantes de fibrina⁷⁵⁻⁷⁷.

No entanto, ainda existe uma ampla utilização de HC durante o período perioperatório do TH, devido a fatores de risco pré-operatórios e intraoperatórios⁷⁸.

Alguns estudos que avaliaram fatores preditores de necessidade transfusional foram realizados em pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares⁷⁹, oncológicas^{80, 81} e por trauma^{82, 83}.

Na área de TH, a maioria dos estudos realizados para avaliação de fatores preditores de necessidade transfusional foi conduzida em adultos. McCluskey et al.⁸⁴, em estudo com 460 TH, idealizaram um modelo preditor de risco de transfusão maciça, que consistiu de sete variáveis: idade superior a 40 anos; hemoglobina (Hb) inferior a 10 g/dL; razão normalizada internacional (RNI) superior a 2,0; contagem de plaquetas inferior a 70.000; dosagem de creatinina sérica superior a 1,2 g/dL, em homens e superior a 1,1 g/dL, em mulheres; dosagem de albumina sérica inferior a 2,8 g/dL e retransplante. Massicote et al.⁸⁵, em 2004, identificaram três fatores preditores de transfusão de CH no intraoperatório em pacientes transplantados adultos: RNI inicial, número de plaquetas inicial e tempo de duração da cirurgia. Massicote et al.⁸⁶, em 2009, em estudo com 505 pacientes, demonstraram que não houve diferença significativa no volume de transfusão de pacientes com escore de MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) mais elevado de (22 ± 10) em relação ao menos elevado, muito embora, a média transfusional tenha sido baixa. Por outro lado, Rana et al.⁸⁷, em 2013, em estudo com 233 TH, demonstraram um risco aumentado de sangramento, com tempo de isquemia quente, cirúrgico e bilirrubina elevados, e cirurgia abdominal prévia. Mangus et al.⁸⁸ realizaram estudo com 526 TH, no qual, também identificaram o escore MELD, além da Hb pré-operatória e o valor da pressão venosa central (PVC), como preditores de maior volume de transfusão intraoperatória de CH. Fernandes et al.⁸⁹, avaliando 341 TH, mostraram que a Hb baixa e o escore de MELD alto são fatores de risco para transfusão intraoperatória de CH. Já Ghaffaripour et al.⁵⁸, em estudo com 261 TH, não encontraram nenhum fator pré-operatório preditor de transfusão intraoperatória, embora houvesse uma

redução significativa dos volumes de CH e PFC ao longo do tempo de experiência da equipe cirúrgica. Bang et al⁹⁰, em estudo envolvendo 555 TH com doador vivo, identificaram como fatores de risco para uma perda sanguínea superior a 1000 mL, o escore MELD, a albumina pré-operatória, a presença de ascite e o antecedente de cirurgia abdominal pregressa.

Assim sendo, o TH continua sendo uma das cirurgias de maior risco de transfusão de HC. O impacto negativo do uso de HC no TH é evidenciado em vários estudos⁹¹⁻⁹⁴. Existe, no entanto, uma enorme dificuldade em se identificar os fatores preditores de sangramento no TH e, nos estudos publicados recentemente, não existe consenso sobre o tema^{85, 91, 95}.

A avaliação de fatores preditivos de risco de complicações em THP é também assunto de grande controvérsia, haja vista, a falta de homogeneidade das amostras estudadas, quanto a idade, peso, diagnósticos de base, técnica cirúrgica, tipo de doador, a falta de padronização de uma classificação de graduação de complicações pós-operatórias.

No início dos anos 90, houve uma redução expressiva na mortalidade perioperatória do THP, principalmente, pela redução drástica do sangramento perioperatório, com o advento de novos fármacos, exames diagnósticos, novas tecnologias e novas técnicas anestésicas e cirúrgicas, além de uma melhor compreensão da fisiopatologia das alterações hemostáticas no paciente hepatopata, particularmente na criança⁹⁶. Estes avanços fizeram com que a preocupação primordial no THP se voltasse para a redução da morbidade pós-operatória.

As complicações pós-operatórias têm um caráter temporal de distribuição, quanto ao seu tipo e etiologia. Precocemente, até 30 dias de pós-operatório,

tem-se uma maior frequência de complicações relacionadas à disfunção do enxerto, técnica cirúrgica, infecções nosocomiais e rejeição aguda. Aproximadamente 1 a 6 meses após o TH, surgem complicações relacionadas ao uso de imunossupressores, como: infecções oportunistas, rejeição aguda e crônica e efeitos colaterais dos medicamentos. A longo prazo, tem-se os desafios do manuseio dos imunossupressores tentando minimizar o aparecimento das comorbidades correlacionadas ao seu uso, os episódios de rejeição, a recorrência de patologias hepáticas de base e o aparecimento de novos tumores⁹⁷.

As complicações a longo prazo são a nova fronteira do THP. Embora menos frequentes que no passado, ainda afetam 30 a 50% destas crianças³⁷. É necessário muito mais do que tem sido feito atualmente para se aprimorar a sobrevida e se evitar as comorbidades sistêmicas, pelo uso prolongado de imunossupressores. Ng et al.⁹⁸, em estudo baseado nos registros do grupo de estudos chamado SPLIT, sobre 167 sobreviventes após 10 anos de THP, revelaram que apenas 32% destes apresentaram um perfil ideal, ou seja, portadores de primeiro enxerto, monoterapia imunossupressora em número e dose estável, crescimento pondero-estatural normal e ausência de efeitos colaterais comuns da terapia de imunossupressão. Qualidade de vida é uma medida de inclusão social que exigirá intervenções e abordagens inovadoras dos pacientes e de seu círculo de relacionamentos³⁶.

Até o momento não há estudos publicados em TH com doador vivo que avaliem o impacto da transfusão de CH nas complicações pós-operatórias precoces e tardias. A hipótese é que a transfusão de CH no período perioperatório do THP, com doador vivo, esteja associada com o aumento da morbimortalidade pós-operatória nestes doentes.

2 OBJETIVOS

Objetivos

1. Avaliar a influência da transfusão perioperatória de concentrado de hemácias nas complicações pós-operatórias do transplante hepático pediátrico com doador vivo.
2. Identificar fatores de risco para transfusão perioperatória de concentrado de hemácias no transplante hepático pediátrico com doador vivo.

3 MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do AC Camargo Cancer Center (HACC), aprovado sob o número 103.402 (Anexo A, pg 104) e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), aprovado sob o número 243/12 (Anexo B, pg 106). Este estudo teve seu projeto realizado na instituição proponente o HC/FMUSP e seus dados coletados, com a anuência da instituição coparticipante, o HACC (Anexo C, pg 107).

3.1 Critérios de elegibilidade

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a transplante hepático pediátrico, ou seja, abaixo de 18 anos de idade, com doador vivo com as seguintes características:

- peso menor ou igual a 20 kg
- hepatopatia crônica

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo:

- Pacientes com hepatite fulminante

- Retransplantes
- Pacientes com dados de prontuário incompletos
- Pacientes com perda de seguimento no primeiro ano

3.2 Desenho do estudo

Este é um estudo observacional retrospectivo analítico que avaliou 254 pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático ortotópico com enxertos advindos de doadores vivos aparentados ou não, no período de 14 de maio de 2001 até 31 de dezembro de 2011. Todos os transplantes foram realizados utilizando a mesma técnica cirúrgica e anestésica em um único centro, o AC Camargo Cancer Center (HACC), de São Paulo.

Para avaliar a relação entre transfusão sanguínea e complicações pós-operatórias durante o período de internação foi utilizada a classificação de Clavien-Dindo⁹⁹, adaptada neste estudo, para a população pediátrica, identificando-se os pacientes que apresentaram complicações maiores ou graves (Anexo G, pg 116).

Para construção dos grupos de estudos foi determinado o melhor ponto de corte da curva ROC em que o volume de CH transfundido no perioperatório se associava com o maior número de pacientes com complicações graves. A curva ROC apresentou AUC de 0,648 com $p < 0,0001$ com maximização de sensibilidade de 68,7% e especificidade de 56,9%, por meio do índice de Youden, chegando-se a um ponto de corte de 27,5 mL/kg de CH perioperatório (Anexo H, pg 120).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o volume de CH indexado pelo peso corpóreo, transfundido no período perioperatório, que compreende desde as 24 horas que antecedem a cirurgia até 48 horas após o término da cirurgia de TH (Anexo I, pg 121):

- Grupo de baixo volume de CH (BCH), que incluiu 103 pacientes que receberam volume menor ou igual a 27,5 mL/kg.
- Grupo de alto volume de CH (ACH), que incluiu 137 pacientes que receberam volume maior que 27,5 mL/kg.

3.3 Classificação das complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo⁹⁹ adaptada neste estudo para a população pediátrica e determinação das complicações graves

A classificação das complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo é utilizada para avaliar complicações pós-operatórias e divide as complicações em cinco graus (I a V) de gravidade progressiva (Tabela 1). Como esta classificação foi validada para pacientes adultos, houve a necessidade de adaptação, para os pacientes pediátricos. A subdivisão do grau III distingue-se pela complexidade dos procedimentos, de tal forma que, o grau IIIa é composto de complicações que demandam procedimentos de menor complexidade e o grau IIIb, composto de complicações que demandam procedimentos de maior complexidade, independentes do tipo de anestesia empregada (Tabela 2).

Foi definido para este estudo, fundamentado em estudo anterior em TH para receptor adulto¹⁰⁰, como complicações maiores ou graves, aquelas classificadas em graus IIIb a V, sendo que o sufixo d (*disability*), não foi empregado.

Tabela 1. Classificação de Clavien-Dindo

Grau	Definição
Grau I	Complicação que exija o uso de analgésicos simples, antipiréticos, antieméticos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia
Grau II	Complicação que exija outras drogas, distintas do grau I, transfusão de hemoderivados ou nutrição parenteral
Grau III	Complicação que exija intervenção cirúrgica, endoscópica e/ou radiológica
IIIa	Intervenção sem necessidade de anestesia geral
IIIb	Intervenção com anestesia geral
Grau IV	Complicação com risco de vida (incluindo complicações do SNC)* necessitando de UTI
IVa	Disfunção de um único órgão (incluindo diálise)
IVb	Disfunção de 2 ou mais órgãos
Grau V	Óbito do paciente
Sufixo "d"	Se no momento da alta, o paciente ainda apresentar complicação que necessite de acompanhamento, o sufixo "d" (for "disability") deve ser inserido ao respectivo grau da complicação (ex: grau IVa-d). O sufixo "d" indica a necessidade de follow-up para avaliação completa da complicação.

* Hemorragia cerebral, AVCI, sangramento subaracnoideo, excluindo isquemia cerebral transitória

Tabela 2. Classificação de Clavien-Dindo adaptada para pacientes pediátricos

Grau	Definição
Grau I	Complicação que exija o uso de analgésicos simples, antipiréticos, antieméticos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia
Grau II	Complicação que exija outras drogas, distintas do grau I, transfusão de hemoderivados ou nutrição parenteral
Grau III	Complicação que exija intervenção cirúrgica, endoscópica e/ou radiológica
IIIa	Procedimentos de pequeno porte ou baixa complexidade com ou sem anestesia geral: EDA e colonoscopia com ou sem biópsia; US, TC e RNM, com ou sem biópsia, CPRE, CPTH com passagem ou troca de dreno biliar, arteriografia com ou sem angioplastia de Veia Porta, de Veias Suprahepáticas ou ramos e de Artéria Hepática; biópsias, extrações dentárias simples, drenagens, estomias e passagem de cateter central para medicação, hemodiálise ou quimioterapia.
IIIb	Procedimentos de médio e grande porte ou de alta complexidade com anestesia geral: extrações dentárias múltiplas, reanastomoses vasculares ou biliodigestivas, laparotomias exploradoras e toracotomias
Grau IV	Complicação com risco de vida (incluindo complicações do SNC)* necessitando de UTI
IVa	Disfunção de um único órgão (incluindo diálise)
IVb	Disfunção de 2 ou mais órgãos
Grau V	Óbito do paciente

EDA, endoscopia digestiva alta; US, ultraassonografias; TC, tomografias computadorizadas, RNM, ressonância nuclear magnética; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CPTH, colangiografia percutânea transhepática; UTI, unidade de terapia intensiva

* Hemorragia cerebral, AVCI (acidente vascular cerebral isquêmico), sangramento subaracnoideo, excluindo isquemia cerebral transitória

3.4 Variáveis estudadas

Foram analisados dados dos receptores de THP coletados dos prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico e dos registros da base de dados eletrônica do sistema MV2000 do HACC, relativos à evolução clínica e laboratorial dos pacientes transplantados entre maio de 2001 e dezembro de 2011 no HACC.

3.4.1 Variáveis pré-operatórias

Foram analisados no período pré-operatório os seguintes parâmetros clínico-laboratoriais dos receptores de TH: idade, gênero, peso, altura, grau de nutrição (z-escores), escore PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease*), etiologia da doença hepática, presença de ascite, hipertensão portal, encefalopatia hepática, sangramento digestivo, icterícia, síndrome hepatopulmonar, infecções prévias até 30 dias da data do TH, antecedente de transfusão prévia, dosagens de Hb, sódio, potássio, glicemia, creatinina séricos, lactato, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT), albumina, plaquetas, RNI, relação do tempo de tromboplastina ativada controle para o paciente (Rel C/P) e fibrinogênio. Foi analisado o volume transfundido de CH, PFC, CP e crioprecipitado (CRIO), no período de 24 horas que antecede a cirurgia. Foram registradas a data de internação e a data do transplante. Foi calculada a taxa de depuração da creatinina (DCr) estimada de cada paciente através da Fórmula de Schwartz simplificada¹⁰¹⁻¹⁰³ $= K \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina (mg/dL)}$, onde K é uma constante igual a 0,413. A DCr estimada ou taxa de filtração glomerular¹⁰⁴ para crianças maiores de 8 meses e menores de 2 anos é de $96 \pm 22 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e para maiores de 2 anos até 12 anos é de $133 \pm 27 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

3.4.2 Variáveis intraoperatórias

Foram analisados no período intraoperatório, os seguintes dados: tempos de isquemia quente e fria, relação peso do implante para o peso do

paciente (RPIPP), os tempos de duração dos procedimentos anestésico e cirúrgico, diurese, Hb, plaquetas, RNI, Rel C/P, fibrinogênio, sódio, potássio, glicemia, lactato, albumina séricos, no início e final da cirurgia, e reposição volêmica: volume administrado de cristaloides, coloides, volumes de CH, PFC, CP e CRIO. Foram avaliadas as seguintes complicações intraoperatórias: reações transfusionais agudas, síndrome de reperfusão, sangramento, instabilidade hemodinâmica (queda de pressão arterial média maior ou igual a 30% do basal com necessidade de drogas vasoativas em altas doses ou doses crescentes ou de outro suporte hemodinâmico), presença de broncoespasmo, derrame pleural ou pneumotórax, extubação em sala operatória (SO), necessidade de reintubação, arritmias e parada cardiorespiratória.

3.4.3 Variáveis pós-operatórias

Foram analisados no período pós-operatório, os seguintes dados: Hb, plaquetas, RNI, Rel C/P, fibrinogênio, sódio, potássio, lactato, AST, ALT, GGT, FA, BT, creatinina, biópsia hepática, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e tempo total de internação hospitalar, data do óbito, e volume transfundido de CH, PFC, CP e CRIO até 48 horas após o término da cirurgia. As complicações pós-operatórias foram avaliadas durante o período pós-operatório precoce ou de internação do TH e durante o período de pós-operatório tardio ou até 1, 5 e 10 anos pós-TH, quanto à gravidade, de acordo com a classificação de Clavien-Dindo adaptada para THP, além de forma quantitativa e qualitativa, nos quatro períodos.

3.4.4 Rejeição

Foram considerados episódios de rejeição: 1) diagnóstico clínico dado por aumento de transaminases e boa resposta ao tratamento de pulsoterapia com corticoide, chamada de pulsoterapia de prova ou; 2) diagnóstico anatomopatológico, dado através de biópsia hepática por trocater, guiada por ultrassonografia, caracterizada por uma rejeição aguda celular (RAC) e categorizado em três graus de gravidade: RAC 1 ou leve, RAC 2 ou moderado e RAC 3 ou grave. A RAC também foi avaliada conforme documentada na evolução clínica e baseada em laudos de exames anatomopatológicos. Todas as formas de rejeição foram analisadas quanto à frequência e à gravidade nos dois grupos estudados. A sobrevida do enxerto e do paciente foram avaliadas no primeiro, no quinto e no décimo anos pós-TH.

3.5 Complicações

Os pacientes foram classificados segundo o grau de gravidade da complicação pela classificação de Clavien-Dindo adaptada. A fim de não se hipervalorizar a gravidade destes pacientes, manteve-se a subdivisão da classificação de 2004 do grau III em IIIa e IIIb, conforme já realizado para TH em adultos¹⁰⁰.

Considerou-se assim, procedimentos menos invasivos, como IIIa e mais invasivos, como IIIb e, os grupos foram criados a partir deste critério. O grupo de pacientes sem nenhuma complicação ou com complicações de grau I, II e

IIIa foi chamado de grupo de complicações menores (CMe), que incluiu 109 pacientes e o grupo de pacientes com ao menos uma complicação de grau IIIb, IVa, IVb ou V, que incluiu 131 pacientes, foi chamado de grupo de complicações maiores (CMa).

As complicações do período pós-operatório ao TH foram consideradas precoces, quando analisadas durante a internação e tardias, quando analisadas até 10 anos de pós-operatório do TH. Todas as complicações foram agrupadas por tipo de complicação, conforme a etiologia da mesma. Estas complicações foram agrupadas em catorze tipos quanto à sua etiopatogenia e classificadas qualitativamente em ordem alfabética:

- 1) Alérgica - manifestações alérgicas a drogas, alimentos, fatores ambientais sem história pregressa e relacionadas à transfusão de HC;
- 2) Cardiovascular - hipertensão arterial sistêmica, alterações de ritmo cardíaco como, bradicardias, taquicardias, arritmias acompanhadas ou não de instabilidade hemodinâmica, edema pulmonar cardiogênico, insuficiência cardíaca e parada cardiorrespiratória;
- 3) Cirúrgica - deiscências de anastomoses com aparecimento de fístulas biliares (FB), estenose biliar (EB), estenoses vasculares, trombozes vasculares de influxo hepático, como trombose de artéria hepática (TAH) e trombose de veia porta (TVPo) e de efluxo hepático, como trombose de veias suprahepáticas, reanastomose bilio-digestivas, abdômen agudo com necessidade de laparotomia exploradora, herniações e retransplantes;
- 4) Endócrino-metabólica - alterações hidro-eletrolíticas como hiponatremia (sódio sérico < 133 mEq/L), hipernatremia (sódio

sérico > 147 mEq/L), hipopotassemia (potássio sérico < 3,0 mEq/L), hiperpotassemia (potássio sérico > 5,4 mEq/L), hipocalcemia (cálcio iônico < 1,17 mMol/L), hipomagnesemia (magnésio sérico < 1,8 mg/dL), hipofosfatemia (fósforo sérico < 2,5 mg/dL), e ácido-básicas (gasometria arterial com pH < 7,2 na acidose e pH > 7,5 na alcalose), hiperlactatemia (lactato sérico > 22 mg/dL), oligúria (diurese inferior a 0,5 ml/kg/h), insuficiência adrenal, *diabetes mellitus* (DM), déficit pondero-estatural (Z-score P/E < -2 desvios padrões) obesidade (ZIMC > 2 desvios padrões), dislipidemia (colesterol total sérico > 170 mg/dL, fração LDL sérico > 130 mg/dL e triglicérides séricos > 130 mg/dL);

- 5) Gastrointestinal - desnutrição proteico-calórica (z-escore P/I ou E/I ou P/E < -2 desvios padrões), necessidade de dieta enteral ou parenteral, diarreia crônica (duração superior a 3 semanas), doença de refluxo gastroesofágico com ou sem broncoaspiração associada, visceromegalia ou ascite importante por hipertensão portal mantida;
- 6) Infecciosa - gastroenterocolites agudas, infecções de ferida operatória, cerato-conjuntivites, celulites, infecções dentárias, mastoidites, infecções de pele e anexos, de trato urinário, de ponta de cateter, colangites, hemoculturas positivas com sinais, sintomas ou alterações laboratoriais de sepse;
- 7) Miscelânea - patologias mais raras ou vinculadas a complicações de procedimentos relacionados ao TH (por exemplo: queimadura de terceiro grau, por infiltração acidental de cloreto de cálcio, no tecido

celular subcutâneo, fratura óssea por restrição ou agitação psicomotora);

- 8) Neoplásica - doença linfoproliferativa pós-transplante (*post-transplant lymphoproliferative disorders* - PTLD), linfomas, tumores de pele e recaídas de doenças de base (hepatoblastoma e hepatocarcinoma);
- 9) Neuro-psiquiátrica - cefaleia, vertigens, crises convulsivas, síndrome de abstinência à sedação, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldade de aprendizado escolar, alterações comportamentais com agitação psicomotora, déficit de atenção, labilidade emocional, quadros de ansiedade e depressão;
- 10) PNF - *Primary Non Function* - não funcionamento primário do enxerto acompanhado de sinais e sintomas de falência hepática aguda franca, excluindo-se casos de disfunção do enxerto e dúvida diagnóstica;
- 11) Rejeição - manifestações clínicas, laboratoriais, responsividade à pulsoterapia de prova com metilprednisolona ou documentação anátomo-patológica de rejeição aguda celular (RAC) ou rejeição crônica, de gravidades variáveis;
- 12) Renal - somente casos de insuficiência renal determinados por queda da função renal igual ou superior a 50% determinada por meio do cálculo de DCr estimada por meio de fórmula de Schwartz simplificada¹⁰².
- 13) Respiratória - quadros de broncoespasmo, infecções de via aérea superior (rinites, sinusites, otites, amigdalites, epiglotites e faringo-laringites) e de via aérea inferior (traqueítes, broncopneumonias e

pneumonias), intubações prolongadas (superiores a 48 horas), atelectasias, derrames, fístulas pleurais, hemotórax, pneumotórax, pneumomediastino, edemas não cardiogênicos e insuficiência respiratória aguda;

- 14) Sangramento - epistaxes, sangramentos digestivos, de ferida operatória, de drenos, e hemorragias sistêmicas, por hipertensão portal ou coagulopatia com ou sem necessidade de abordagem cirúrgica.

As complicações alérgicas, as infecciosas, as rejeições e as neoplásicas são complicações que dependem da integridade do sistema imune, tendo sido, neste estudo, classificadas como imunológicas.

3.6 Tempo de internação e seguimento pós-alta hospitalar

O tempo de internação de cada paciente foi variável dependendo de sua condição clínica de base, do procedimento anestésico cirúrgico e de sua evolução pós-operatória. Os pacientes foram acompanhados regularmente na pós-alta hospitalar em consultas de rotina semanais durante o primeiro mês, mensais até o terceiro mês, bimestrais até completar um ano e uma vez por ano, após o primeiro ano. Alguns pacientes tiveram parte de seu acompanhamento realizado em suas cidades de origem, ou seja, em outros serviços médicos à distância, havendo, no entanto, a manutenção das consultas anuais nas quais foram registradas intercorrências tratadas em outros serviços. A equipe de enfermagem do TH do AC Camargo Cancer Center participou ativamente da entrega de solicitações de coleta de exames

de rotina periódicos, marcação de biópsias hepáticas de controle, cobrança de resultados, entrega de receituários de medicamentos de alto custo fornecidos pelo Sistema Único de Saúde, manutenção de drenos biliares e curativos em geral. Além disso, foram também realizados contatos telefônicos, abrangendo um questionário padronizado para verificação do estado geral dos pacientes, ingestão regular e adequada de medicamentos, checagem das doses de medicamentos calculadas segundo peso corpóreo e nível sérico, anotações a respeito da presença de alergias e efeitos colaterais aos medicamentos, atendimentos médicos de urgência, internações em outros serviços médicos, intercorrências e esclarecimento de dúvidas.

O seguimento dos pacientes pós-alta hospitalar foi iniciado em 14 de maio de 2001 e perpetuado até 31 de dezembro de 2014. Os pacientes que não retornaram ao ambulatório depois da alta hospitalar foram considerados com perda de seguimento.

3.7 Monitorização intraoperatória, técnica anestésica e técnica cirúrgica

A SO foi pré-aquecida a cerca de 24°C, os pacientes foram posicionados sobre uma manta térmica pediátrica, tendo como meta manter temperatura de 36,5 a 37,7°C, durante todo o procedimento anestésico-cirúrgico. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua em 3 derivações, oximetria de pulso e manometria automática, a cada 3 minutos, de pressão não invasiva. Como estes pacientes vieram à SO com uma venóclise periférica para

soro de manutenção e medicação profilática, esta via foi utilizada para ministração de medicação pré-anestésica (midazolam 0,1 a 0,2 mg/kg) para crianças com idade superior a 6 meses de vida. Após pré-oxigenação com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 100% por 3 minutos, foi iniciada a indução anestésica endovenosa com fentanil 3 a 5 mcg/kg, propofol 2,5 a 3,0 mg/kg e o relaxamento muscular obtido com succinicolina 1,5 a 2,0 mg/kg no período de 2001 a 2007 e com rocurônio 1,5 a 2,0 mg/kg, de 2007 a 2011. Após a intubação traqueal, a ventilação mecânica foi mantida com uma FiO_2 mínima de 40% objetivando-se uma relação adequada de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, em modalidade de pressão controlada para manter um volume corrente de 6 a 8 mL/kg e frequência respiratória suficiente para manter normocapnia intraoperatória. A monitorização da temperatura foi realizada através de termômetro orofaríngeo, débito urinário através de sonda vesical siliconada e coletor infantil graduado, além de decompressão gástrica, através de sonda nasogástrica acoplada a um coletor. A manutenção anestésica endovenosa foi realizada com infusão contínua de alfentanil 0,5 a 2,0 mcg/kg/min de 2001 a 2005 e com remifentanil 0,20 a 1,0 mcg/kg/min de 2005 a 2011, propofol 75 a 150 mcg/kg/min e o relaxamento muscular obtido com atracúrio 2 a 3 mcg/kg/min de 2001 a 2006 e cisatracúrio 2 a 2,5 mcg/kg/min de 2006 a 2011. Foi realizada infusão de cloreto de cálcio a 10% de 40 a 100 mcg/kg/min, objetivando-se níveis de cálcio iônico de 1,17 a 1,32 mMol/L; infusão contínua de glicose a 50% de 6,0 a 10,0 mg/kg/min, objetivando-se glicemia de 80 a 200 mg/dL e de manitol a 20% de 0,3 a 1,0 mL/kg/min objetivando-se diurese de 1 a 2 mL/kg/min e um melhor controle da reposição de fluidos, além do uso de drogas vasoativas quando necessário.

Foi realizada punção da artéria radial para monitorização de pressão arterial invasiva e coleta de exames laboratoriais de hematimetria, bioquímica, avaliação de coagulação e gasometria arterial. A seguir, foi puncionado um novo acesso venoso periférico calibroso, preferencialmente em membros superiores, para reposição volêmica, em infusão contínua, com solução de cristaloide balanceada de 400 mL de Plasmalyte (Baxter®) associada a 100 mL de solução de albumina a 20%, na velocidade aproximada de 10 a 15 mL/kg/h. Por veia periférica, foi realizada infusão de drogas anestésicas, reposição de solução cristaloide balanceada isolada ou associada a HC, quando necessário. O acesso central foi realizado por veia jugular interna, preferencialmente à direita, por punção cervical anterior ou posterior, sem ultrassonografia, de 2001 a 2008 e, após 2008, por punção guiada por ultrassonografia, sempre seguida de radioscopia para posicionamento adequado do cateter. Pela veia central foi realizada reposição, em infusão contínua de, glicose, eletrólitos, diuréticos, drogas vasoativas, além da monitorização de PVC e coleta de exame de gasometria venosa. A reposição volêmica foi guiada pelo volume de ascite e de sangue aspirados, parâmetros hemodinâmicos, pelo débito urinário e por variáveis de perfusão tecidual (saturação venosa central de O₂, diferença de pressão parcial de CO₂ nas gasometria arterial e venosa e mensuração de lactato arterial). Foi procurado manter-se como alvo, um nível sérico de Hb entre 8,0 e 9,0 g/dL.

A técnica cirúrgica utilizada foi a de preservação de fluxo de veia cava inferior, conhecida por *piggy-back*, sem uso de *bypass* veno-venoso. A solução de Euro-Collins (Fresenius®) foi a solução de preservação utilizada. Antes da reperfusão do enxerto, este foi irrigado com solução de soro fisiológico associado à albumina a 2%, à temperatura ambiente, em um volume de 1 mL/kg de

solução para cada 1 g de massa de enxerto, através da veia cava infra-hepática, a fim de eliminar debris, resíduos de solução de preservação contendo altos níveis de potássio, êmbolos gasosos e produtos do metabolismo anaeróbico produzidos pela isquemia e reperfusão. Todos os enxertos utilizados foram produtos de ressecção do segmento lateral esquerdo do fígado do doador.

3.8 Análise estatística

Uma análise preliminar da amostra geral foi realizada, em que foram apresentadas para as variáveis qualitativas, as frequências absolutas e relativas, Já para as variáveis quantitativas, foram apresentadas as medidas resumo como valores mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão.

Foi utilizada a classificação de graduação de complicações pós-operatórias modificada para faixa pediátrica, que denominamos de classificação de Clavien-Dindo adaptada, o que permitiu classificar todas as complicações no período de pós-operatório precoce ou de internação hospitalar e dividir a amostra, inicialmente, segundo a presença ou não de complicações graves. A mesma classificação foi aplicada no período de pós-operatório tardio, ou período de um, cinco e dez anos de pós-operatório do TH, permitindo análise de morbidade a curto, médio e longo prazo.

As comparações entre os grupos foram realizadas aplicando-se os Testes T de Student ou Mann-Whitney, para as variáveis quantitativas e os Testes Exato de Fisher ou Qui-quadrado, para as variáveis qualitativas, conforme necessidade.

Foram realizadas análises de regressão logística múltipla para identificar os fatores de risco para a ocorrência de complicação maior. Para a seleção das

variáveis foi utilizado o método stepwise. Identificou-se uma única variável independente de risco para complicação grave que foi o volume médio de CH transfundido no perioperatório. Foi realizada a curva ROC (*receiver operating characteristic*) para a variável volume de CH perioperatório, em relação à presença de complicações maiores ou graves. A acurácia para a variável de volume de CH perioperatório foi de 0,648 (AUC = 0,648) com I.C. (95%) = [0,578; 0,717]. A maximização simultânea da sensibilidade (68,7%) e da especificidade (56,9%), resultou em um ponto de corte de 27,5 mL/kg de CH no perioperatório (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do volume de concentrado de hemácias transfundido no período perioperatório, de 24 h antes até 48 h após o transplante hepático e indexado pelo peso corpóreo (CH). AUC = 0,648; Intervalo de confiança (IC) de 95% (0,578-0,717); $p < 0,0001$. Sensibilidade = 68,7% e Especificidade = 56,9%. Ponto de corte = 27,5 mL/kg de CH perioperatório

A partir deste valor, a amostra foi finalmente dividida em dois grupos segundo o volume de CH do período perioperatório e realizadas análise univariada e regressão logística múltipla com o objetivo de identificar-se fatores de risco independentes para a transfusão de CH no período perioperatório.

As curvas de sobrevida global e específica dos pacientes e dos enxertos hepáticos foram obtidas por meio do estimador de Kaplan-Meier e comparadas entre si utilizando-se o teste *Log-Rank* (Mantel-Haenszel).

Foram utilizadas as regressões de Cox simples e múltipla, com o objetivo de determinar fatores de risco independentes de mortalidade dos pacientes ao longo de dez anos. Em todo o estudo foi fixado o nível de significância de 0,05.

Todos os dados coletados foram planilhados em programa Windows 8.0 com software Access (Microsoft®), o que permitiu o cruzamento de dados. O software utilizado para realização das análises univariadas e regressões logísticas múltiplas foi o SPSS, versão 23 (2015). As regressões de Cox simples e múltipla foram realizadas com o programa R, versão 3.2.1 (2015).

4 RESULTADOS

4.1 Participação do estudo

No período de maio de 2001 a dezembro de 2011, foram realizados 354 THP no AC Camargo Cancer Center, dos quais, 296 foram com doador vivo e 58 com doador falecido. Dos 296 pacientes submetidos a THP com doador vivo, 254 pacientes apresentaram peso corpóreo até 20 kg. Foram excluídos 14 pacientes, dos quais, 5 pacientes tinham hepatite fulminante, 3 pacientes perderam seguimento hospitalar ao longo do estudo, 3 pacientes haviam sido retransplantados e 3 pacientes tinham registros incompletos. Duzentos e quarenta pacientes foram incluídos no estudo, sendo divididos em dois grupos, segundo o volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso corpóreo e transfundido no período perioperatório (CH): o grupo BCH, com 103 pacientes que receberam baixo volume de CH (menor ou igual a 27,5 mL/kg) e um grupo ACH, com 137 pacientes que receberam um alto volume de CH (maior que 27,5 mL/kg) (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo. A. Pacientes sem nenhuma complicação e com complicações menores ou não graves, I-IIIa (grupo CMe) e pacientes com complicações maiores ou graves, IIIb-V (grupo CMA). B. Pacientes que receberam baixo volume de concentrado de hemácias no perioperatório, $CH \leq 27,5$ mL/kg (grupo BCH) e pacientes que receberam alto volume de concentrado de hemácias no perioperatório $CH > 27,5$ mL/kg (grupo ACH).

4.2 Características pré-operatórias da população geral e dos grupos

4.2.1 Características antropométricas e clínico-laboratoriais pré-operatórias dos grupos de complicações maiores e menores

Dos 240 pacientes incluídos no estudo, 134 (55,8%) eram do sexo feminino, com idade de $18,9 \pm 15,8$ meses, peso de $9,08 \pm 3,05$ kg e estatura de $74 \pm 11,6$ cm. A pontuação do PELD puro pré-TH foi de $16 (\pm 7,7)$. A indicação principal do TH foi AVBEH em 62,9% sendo que a cirurgia de Kasai foi realizada, previamente, em 46,3% dos pacientes da amostra total.

A incidência de complicações maiores foi de 54,6% em 240 pacientes analisados. Os pacientes do grupo de complicações maiores (CMa) apresentaram idade ($17,1 \pm 16,5$ vs. $21,1 \pm 14,7$ meses), peso ($8,61 \pm 3,09$ vs. $9,67 \pm 2,91$ kg) e estatura ($71,9 \pm 11,6$ vs. $76,6 \pm 11,2$ cm) menores, em comparação ao grupo de complicações menores (CMe). Não houve diferença significativa, em relação ao gênero, entre os grupos CMa e CMe. A depuração de creatinina (193 ± 109 vs. 220 ± 118 mL/min/1,73m²), a hemoglobina ($9,6 \pm 1,6$ vs. $9,9 \pm 1,5$ g/dL), o sódio ($135 \pm 4,4$ vs. $136 \pm 3,0$ mEq/L), a glicemia (82 ± 44 vs. 113 ± 73 mg/dL) e a albumina séricas ($2,6 \pm 0,8$ vs. $2,8 \pm 0,9$ g/dL), também foram menores, enquanto que, a bilirrubina total ($13,8 \pm 8,5$ vs. $11,3 \pm 7,8$ g/dL) e a RPIPP ($3,7 \pm 1,2$ vs. $3,3 \pm 1,1\%$) foram maiores, em comparação ao grupo de complicações menores (CMe). Entretanto, o único fator de risco independente para complicações maiores foi o volume de CH transfundido no perioperatório (Tabela 3).

Tabela 3. Análise univariada e regressão logística múltipla dos dados perioperatórios segundo os grupos categorizados pela gravidade das complicações pós-operatórias

Variáveis	CMe n=109	CMa n=131	Estimativa	Valor p	OR	IC (95%)	Valor p
Gênero masculino	54 (49,5%)	52 (39,7%)		0,081			
Idade (meses)	21,1 ± 14,7	17,1 ± 16,5		< 0,001			
Peso (kg)	9,67 ± 2,91	8,61 ± 3,09		< 0,001			
Estatura (cm)	76,6 ± 11,2	71,9 ± 11,6		< 0,001			
ZP/I	-1,28 ± 1,24	-1,49 ± 1,31		0,105			
ZE/I	-0,28 ± 1,15	-0,46 ± 1,48		0,306			
ZP/E	-2,03 ± 1,41	-2,15 ± 1,48		0,313			
ZIMC	-0,05 ± 1,11	-0,21 ± 1,39		0,33			
Ascite	78 (71,6%)	108 (82,4%)		0,057			
PELD	16,2 ± 7,0	17,8 ± 8,2		0,14			
Cirurgia de Kasai	50 (45,9%)	61 (46,6%)		0,698			
Hipertensão portal	97 (88,9%)	131 (100,0%)		0,132			
Síndrome hepatopulmonar	16 (14,7%)	15 (11,5%)		0,414			
Infecções até 30 dias pré-TH	0,4 ± 0,6	0,6 ± 0,7		0,081			
DCr (mL/min/1.73m ²)*	220 ± 118	193 ± 109		0,111			
Hemoglobina (g/dL)**	9,9 ± 1,5	9,6 ± 1,6		0,041			
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)**	210 ± 128	183 ± 110		0,304			
RNI**	1,31 ± 0,41	1,44 ± 0,51		0,212			
Sódio (mEq/L)**	136 ± 3,0	135 ± 4,4		0,009			
Potássio (mEq/L)**	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,7		0,613			
Glicemia (mg/dL)**	113 ± 73	82 ± 44		0,013			
Albumina (g/dL)**	2,8 ± 0,9	2,6 ± 0,8		0,038			
Bilirrubina total (g/dL)**	11,3 ± 7,8	13,8 ± 8,5		0,016			
RPIPP (%)	3,3 ± 1,1	3,7 ± 1,2		0,035			
CH (mL/kg)***	31,1 ± 25,4	46,7 ± 39,7	0,018	< 0,001	1,018	1,007-1,028	0,001
PFC (mL/kg)***	0,3 ± 2,6	3,0 ± 11,5		0,015			
CP (mL/kg)***	0,1 ± 0,8	1,2 ± 6,0		0,021			
CRIO (mL/kg)***	0,0 ± 0,0	0,1 ± 1,2		0,196			

CMe, grupo de complicações menores; CMa, grupo de complicações maiores; ZP/I, z-escore de peso para idade; ZE/I, z-escore de estatura para idade; ZP/E, z-escore de peso para estatura; ZIMC, z-escore de índice de massa corpórea para idade; PELD, *Pediatric End-Stage Liver Disease*; TH, transplante hepático; DCr, depuração de creatinina; RNI, razão normalizada internacional; RPIPP, relação do peso do enxerto para o peso do paciente; CH, concentrado de hemácias; PFC, plasma fresco congelado; CP, concentrado de plaquetas; CRIO, Crioprecipitado

* Depuração de creatinina estimada pela Fórmula de Schwartz simplificada

** Exames séricos coletados até 72 h antes da indução anestésica do transplante hepático

*** Volume transfusional de 24 h antes até 48 h depois do transplante hepático

4.2.2 Características antropométricas e clínico-laboratoriais pré-operatórias dos grupos de maior e menor volume transfusional de concentrado de hemácias no período perioperatório

Os pacientes do grupo ACH apresentaram idade ($14 \pm 11,7$ vs. $25,5 \pm 18,1$ meses); peso ($7,88 \pm 2,29$ vs. $10,67 \pm 3,20$ kg) e estatura ($69,4 \pm 8,7$ vs. $80 \pm 12,1$ cm) menores, em comparação ao grupo BCH.

Os pacientes do grupo ACH apresentaram z-escore de peso para idade ou ZP/I ($-1,75 \pm 1,21$ vs. $-0,90 \pm 1,20$); z-escore de estatura para idade ou ZE/I ($-0,54 \pm 1,24$ vs. $-0,11 \pm 1,41$); z-escore de peso para estatura ou ZP/E ($-2,43 \pm 1,48$ vs. $-1,60 \pm 1,34$) e z-escore de índice de massa corpórea ou ZIMC ($-0,36 \pm 1,39$ vs. $-0,20 \pm 1,20$) menores, em comparação ao grupo BCH. Não houve diferença significativa em relação ao gênero, entre os grupos ACH e BCH (Tabela 4).

Os pacientes do grupo ACH apresentaram grau de ascite (83,9 vs. 69,9%), PELD ($19,1 \pm 7,9$ vs. $14,2 \pm 6,4$), frequência de cirurgia de Kasai (54,0 vs. 38,8%) e número médio de infecções até 30 dias antes do TH (1 ± 1 vs. 0 ± 1) maiores, em comparação ao grupo BCH. Não houve diferença significativa em relação à frequência de hipertensão portal, entre os grupos ACH e BCH (Tabela 4).

Os pacientes do grupo ACH apresentaram síndrome hepatopulmonar (8,7 vs. 18,4%) menos frequente, além de, níveis séricos de hemoglobina ($9,3 \pm 1,5$ vs. $10,2 \pm 1,5$ g/dL), sódio ($135 \pm 4,3$ vs. $137 \pm 2,7$ mEq/L), albumina ($2,6 \pm 0,8$ vs. $2,8 \pm 0,9$ g/dL) e depuração de creatinina estimada (188 ± 105 vs. 229 ± 121 mL/min/1,73m²) menores e RNI ($1,49 \pm 0,56$ vs. $1,24 \pm 0,25$) maior, em comparação ao grupo BCH. Não houve diferença significativa em

relação à contagem de plaquetas nem aos níveis séricos de potássio, glicemia e bilirrubina total, entre os grupos ACH e BCH (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos pacientes e análises laboratoriais pré-operatórias segundo o volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso corpóreo e transfundido no perioperatório

Variáveis	BCH n=103	ACH n=137	Valor p
Gênero masculino	48 (46,6%)	58 (42,3%)	0,565
Idade (meses)	25,5 ± 18,1	14,0 ± 11,7	< 0,001
Peso (g)	10,67 ± 3,20	7,88 ± 2,29	< 0,001
Estatura (cm)	80,0 ± 12,1	69,4 ± 8,7	< 0,001
ZP/I	-0,90 ± 1,20	-1,75 ± 1,21	< 0,001
ZE/I	-0,11 ± 1,41	-0,54 ± 1,24	0,012
ZP/E	-1,60 ± 1,34	-2,43 ± 1,48	< 0,001
ZIMC	-0,20 ± 1,20	-0,36 ± 1,39	0,001
Ascite	72 (69,9%)	115 (83,9%)	0,036
Ausente	31 (30,1%)	22 (16,0%)	
Leve	33 (32,0%)	36 (26,3%)	
Moderado	25 (24,3%)	39 (28,5%)	
Grave	14 (13,6%)	40 (29,2%)	
PELD	14,1 ± 6,2	19,1 ± 7,9	< 0,001
Cirurgia de Kasai	40 (38,8%)	74 (54,0%)	0,016
Hipertensão portal	96 (93,2%)	132 (96,3%)	0,132
Síndrome hepatopulmonar	19 (18,4%)	12 (8,7%)	0,043
Infecções até 30 dias pré-TH	0 ± 1	1 ± 1	0,01
Hemoglobina (g/dL)*	10,2 ± 1,5	9,3 ± 1,5	< 0,001
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)*	196 ± 112	193 ± 118	0,789
RNI *	1,24 ± 0,25	1,49 ± 0,56	< 0,001
Sódio (mEq/L)*	137 ± 2,6	135 ± 4,4	< 0,001
Potássio (mEq/L)*	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,613
Glicemia (mg/dL)*	104 ± 59	92 ± 60	0,313
Albumina (g/dL)*	2,9 ± 0,9	2,5 ± 0,8	0,002
Bilirrubina total (g/dL)*	11,9 ± 7,3	13,4 ± 8,8	0,304
DCr (mL/min/1,73m ²)**	229 ± 121	188 ± 105	0,006

BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ZP/I, z-escore de peso para idade; ZE/I, z-escore de estatura para idade; ZP/E, z-escore de peso para estatura; ZIMC, z-escore de índice de massa corporal para idade; PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease, TH, transplante hepático; RNI, razão normalizada internacional; DCr, depuração de creatinina.

* Exames séricos coletados até 72 h antes da indução anestésica

** Valor estimado ou calculado através de Fórmula de Schwartz simplificada

4.2.3 Distribuição das etiologias das hepatopatias de base na amostra total e segundo os grupos de maior e menor volume transfusional de concentrado de hemácias

Quanto às classes de hepatopatias crônicas de base, a colestase extra-hepática foi a classe de hepatopatias mais frequente e correspondeu a 70,8% da amostra total. Os pacientes do grupo ACH apresentaram colestase extra-hepática (76,6 vs. 65,0%) mais frequente e colestase intra-hepática (3,6 vs. 12,6%) menos frequente, em comparação ao grupo BCH (Tabela 5). Não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH com relação à frequência de cirroses, doenças metabólicas, doenças neoplásicas ou miscelânea (Tabela 5).

As patologias de base encontradas dentre os 240 pacientes estudados distribuíram-se, segundo às classes já mencionadas, da seguinte maneira: 172 casos de colestases extra-hepáticas, sendo 151 (62,9%) de AVBEH e 21 (8,8%) de cisto de colédoco; 18 casos de colestases intra-hepáticas, sendo 6 (2,5%) de síndrome de Alagille, 5 (2,1%) de colestase intrahepática familiar progressiva, 4 (1,7%) de hipoplasia de vias biliares e 3 (1,3%) de colangite esclerosante primária; 18 casos de cirroses, sendo 8 (3,3%) criptogenéticos 5 (2,1%) casos autoimunes e 5 (2,1%) casos idiopáticos; 17 casos de doenças metabólicas, sendo 6 (2,5%) de tirosinemia, 5 (2,1%) de deficiência de alfa-1 antitripsina, 3 (1,3%) de doença de Cligler-Najar tipo 1, 1(0,4%) caso de glicogenose IV, 1 (0,4%) caso de defeito do ciclo da uréia (deficiência de ornitina-transcarbamilase e 1 (0,4%) caso de oxalúria tipo 1; 10 casos de doenças neoplásicas, sendo 9

(3,8%) casos de hepatoblastoma 1(0,4%) caso de hepatocarcinoma e 5 casos de miscelânea, sendo 3 (1,3%) de fibrose a esclarecer, 1 (0,4%) de Síndrome de Budd-Chiari e 1 (0,4%) caso de hepatite de células gigantes. Não foi possível realizar a análise univariada de significância estatística das diferentes patologias, pela diversidade de diagnósticos (Tabela 5).

Tabela 5. Classes das hepatopatias crônicas segundo transfusão perioperatória do volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso

Variável	Grupo BCH (n=103)	Grupo ACH (n=137)	Valor p
Colestase extra-hepática	67 (65,0%)	105 (76,6%)	0,029
Colestase intra-hepática	13 (12,6%)	5 (3,6%)	0,002
Cirroses	6 (5,8%)	12 (8,8%)	0,373
Doenças metabólicas	7 (6,8%)	10 (7,3%)	0,852
Doenças neoplásicas	7 (6,8%)	3 (2,2%)	0,159
Miscelânea	3 (2,9%)	2 (1,5%)	0,751

ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; Colestase extra-hepática (atresia de vias biliares extra-hepáticas, cisto de colédoco); Colestase intra-hepática (síndrome de Alagille, hipoplasia de vias biliares não sindrômica, colangite esclerosante primária, colestase familiar intra-hepática progressiva); Cirroses criptogenética, autoimune e idiopática); Doenças metabólicas (glicogenoses, Cligger-Najar, tirosinemia, fibrose cística, deficiência de alfa-1 antitripsina, defeitos do ciclo da uréia, oxalúria tipo I); Doenças neoplásicas (hepatoblastoma e hepatocarcinoma) e Miscelânea (síndrome de Budd-Chiari, Doença de Caroli, hepatite de células gigantes, fibroses a esclarecer).

4.3 Análise comparativa das variáveis clínico-laboratoriais do intraoperatório e dos dados evolutivos do pós-operatório precoce dos grupos estudados de acordo com o volume concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

Os pacientes do grupo ACH apresentaram níveis séricos de hemoglobina ($7,6 \pm 1,2$ vs. $8,6 \pm 1,5$ g/dL) e sódio (134 ± 5 vs. 135 ± 8 mEq/L) menores e RNI ($1,67 \pm 0,75$ vs. $1,23 \pm 0,42$) maior, em comparação ao grupo BCH. Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação à contagem de plaquetas, potássio, glicemia, albumina e lactato séricos (Tabela 6).

Os pacientes do grupo ACH apresentaram tempo de anestesia ($10,8 \pm 1,9$ vs. $9,7 \pm 1,6$ h), tempo de cirurgia ($9,0 \pm 1,9$ vs. $7,8 \pm 1,4$ h) e a relação do peso do implante para o peso do paciente ou RPIPP ($3,9 \pm 1,1$ vs. $2,9 \pm 1,0$ %) maiores, em comparação ao grupo BCH. Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação aos tempos de isquemia quente e fria (Tabela 6).

Os pacientes do grupo ACH tiveram, no intraoperatório, volumes indexados médios de criataloide ($251,2 \pm 104,8$ vs. $179,4 \pm 67,3$ mL/kg), de colóide ($43,1 \pm 19,7$ vs. $33,6 \pm 20,8$ mL/kg) e de diurese ($61,3 \pm 36,6$ vs. $47,5 \pm 22,9$ mL/kg) maiores, em comparação ao grupo BCH (Tabela 6).

Os pacientes do grupo ACH apresentaram taxa de extubação em sala operatória (11,7 vs. 23,3 %) menor e frequência de intubação prolongada (24,1 vs. 5,8 %) maior, em comparação ao grupo BCH (Tabela 6).

Os pacientes do grupo ACH apresentaram períodos de internação em UTI (8 ± 13 vs. 4 ± 5 dias) e hospitalar (23 ± 21 vs. 17 ± 13 dias) maiores, em comparação ao grupo BCH (Tabela 6).

Tabela 6. Dados intraoperatórios e de pós-operatório precoce comparando os grupos de pacientes segundo transfusão perioperatória do volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso

Variável	Grupo BCH n=103	Grupo ACH n=137	Valor p
Hemoglobina (g/dL)*	8,6 ± 1,5	7,6 ± 1,2	< 0,001
Plaquetas (X 10 ³ / mm ³)*	158 ± 98,7	153 ± 92,2	0,863
RNI*	1,23 ± 0,42	1,67 ± 0,75	< 0,001
Sódio (mEq/L)*	135 ± 8	134 ± 5	0,002
Potássio (mEq/L)*	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,431
Glicemia (mg/dL)*	88 ± 25	103 ± 54	0,067
Albumina (g/dL)*	2,6 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,057
Lactato (mg/dL)*	11,1 ± 5,7	12,0 ± 5,9	0,553
Tempo de isquemia quente (min)	42,2 ± 12,8	42,9 ± 11,6	0,537
Tempo de isquemia fria (min)	53,0 ± 34,8	67,5 ± 56,3	0,084
Tempo de anestesia (h)	9,7 ± 1,6	10,8 ± 1,9	< 0,001
Tempo de cirurgia (h)	7,8 ± 1,4	9,0 ± 1,9	< 0,001
RPIPP (%)	2,9 ± 1,0	3,9 ± 1,1	< 0,001
Volume de cristalóide (mL/kg)	179,4 ± 67,3	251,2 ± 104,8	0,015
Volume de coloide (mL/kg)	33,6 ± 20,8	43,1 ± 19,7	< 0,001
Diurese (mL/kg)	47,5 ± 22,9	61,3 ± 36,6	0,013
Extubação em SO	24 (23,3%)	16 (11,7%)	0,008
Intubação superior a 48 h	6 (5,8%)	33 (24,1%)	<0,001
TI em UTI (dias)	4 ± 5	8 ± 13	0,001
TI hospitalar (dias)	17 ± 13	23 ± 21	0,01

BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; RNI, razão normalizada internacional; RPIPP, relação do peso do implante para o peso corpóreo do paciente; SO, sala operatória; TI, tempo de internação; UTI, unidade de terapia intensiva

* Exames séricos coletados até 2 h após a indução anestésica

4.4 Determinação dos fatores de risco independentes de transfusão de concentrado de hemácias no período perioperatório

Com o objetivo de identificar fatores de risco independentes para a transfusão perioperatória de um alto volume de CH ou seja, um volume maior que 27,5 mL/kg, foram selecionadas variáveis de relevância estatística dos

períodos pré-operatório e intraoperatório e submetidas à regressão logística multivariada (Tabela 7). Foram identificadas como variáveis independentes de risco de transfusão de CH no período perioperatório o z-escore de peso para estatura (ZP/E), o PELD score, a depuração de creatinina (DCr) estimada, os níveis séricos de hemoglobina e de sódio pré-operatórios e a relação do peso do implante para o peso do paciente (RPIPP) (Tabela 7).

Tabela 7. Análise univariada e regressão logística múltipla de dados pré-operatórios e intraoperatórios dos grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

Variáveis	BCH n=103	ACH n=137	Valor p	Estimativa	OR	IC (95%)
ZP/I	-0,90 ± 1,20	-1,75 ± 1,21	< 0,001			
ZE/I	-0,11 ± 1,41	-0,54 ± 1,24	0,012			
ZP/E	-1,60 ± 1,34	-2,43 ± 1,48	< 0,001	-0,49	0,613	0,414 - 0,906
Ascite	72 (69,9%)	115 (83,9%)	0,036			
PELD	14,1 ± 6,2	19,1 ± 7,9	< 0,001	0,083	1,087	1,012 - 1,167
Colestase extra-hepática	67 (65,0%)	105 (76,6%)	0,029			
Cirurgia de Kasai	40 (38,8%)	74 (54,0%)	0,016			
Síndrome hepatopulmonar	19 (43%)	12 (8,7%)	0,043			
Infecções até 30 dias pré-TH	0 ± 1	1 ± 1	0,010			
DCr (mL/min/1,73m ²)*	229 ± 121	188 ± 105	0,006	-0,005	0,995	0,991 - 0,999
Hemoglobina (g/dL)**	10,2 ± 1,5	9,3 ± 1,5	< 0,001	-0,347	0,706	0,517 - 0,966
RNI **	1,24 ± 0,25	1,49 ± 0,56	< 0,001			
Sódio (mEq/L)**	137 ± 2,6	135 ± 4,4	< 0,001	-0,173	0,842	0,711 - 0,996
Albumina (g/dL)**	2,9 ± 0,9	2,5 ± 0,8	0,002			
RPIPP (%)***	2,9 ± 1,0	3,9 ± 1,1	< 0,001	0,948	2,58	1,615 - 4,121
Volume de cristalóide (mL/kg)***	179,4 ± 67,3	251,2 ± 104,8	0,015			
Volume de coloide (mL/kg)***	33,6 ± 20,8	43,1 ± 19,7	< 0,001			

BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ZP/I, z-escore de peso para idade; ZE/I, z-escore de estatura para idade; ZP/E, z-escore de peso para estatura; ZIMC, z-escore de índice de massa corporal para idade; PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease; DCr, depuração de creatinina; RNI, razão normalizada internacional; RPIPP, relação do peso do implante para o peso do paciente

* Depuração de creatinina estimada pela Fórmula de Schwartz simplificada

** Exames séricos coletados até 72 h antes da indução anestésica do transplante hepático

*** Dados referentes ao período Intraoperatório

4.5 Análise comparativa das complicações pós-operatórias entre os grupos com maior e menor volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

4.5.1 Complicações do pós-operatório precoce utilizando a classificação de Clavien-Dindo adaptada e mortalidade pós-operatória de trinta dias após o transplante hepático dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

No período de internação ou período de pós-operatório precoce, dos 240 pacientes da amostra total, 13 pacientes não tiveram nenhuma complicação e 227 tiveram algum tipo de complicação. Destes 227 pacientes, 132 pertenciam ao grupo ACH e 95 ao grupo BCH, sem diferença significativa entre os grupos, quanto ao total de pacientes com uma complicação qualquer (Tabela 8).

O grupo ACH apresentou mais pacientes com complicações maiores ou grau IIIb-V (65,7 vs. 39,8%), uma maior média de complicações por paciente ($3,8 \pm 3,6$ vs. $2,5 \pm 1,7$), uma maior porcentagem de complicações maiores, no total de complicações (39,7 vs. 20,6%), uma mediana do maior grau de complicação mais elevada (IVa vs. IIIa) e, apesar do mesmo grau mediano de complicação por paciente (II), apresentou variabilidade maior de graus de complicações (I-V vs. I-IIIb), em comparação ao grupo BCH (Tabela 8). Houve maior taxa de mortalidade pós-operatória de 30 dias pós-TH no grupo ACH (6,6 vs. 0%) sem nenhum registro de óbito no grupo BCH (Tabela 8).

Tabela 8. Análise comparativa das complicações pós-operatórias da internação utilizando a classificação de Clavien-Dindo adaptada e mortalidade pós-operatória de 30 dias pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume de concentrado de hemácias perioperatório

Variáveis	BCH n=103	ACH n=137	Valor p
Pacientes com qualquer complicação	95 (92,2%)	132 (96,4%)	0,264
Pacientes com complicações maiores (IIIb-V)	41(39,8%)	90 (65,7%)	<0,001
Média de complicações por paciente	2,5 ± 1,7	3,8 ± 3,6	0,007
Número de complicações maiores (IIIb-V) no total de complicações em cada grupo	54/262 (20,6%)	207/521 (39,7%)	<0,001
Mediana do maior grau de complicação	IIIa (I - IVb)	IVa (I - V)	<0,001
Grau mediano de complicação por paciente	II (I - IIIb)	II (I - V)	<0,001
Mortalidade pós-operatória de 30 dias	0 (0)	9 (6,6)	0,008

BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

4.5.2 Complicações do pós-operatório precoce segundo tipo e gravidade dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

No período de internação após o TH, houve 783 complicações pós-operatórias sendo 66,5% no grupo ACH e 33,5% no grupo BCH. O grupo ACH, apresentou maior porcentagem de complicações maiores (39,7 vs. 20,6%) e menor porcentagem de complicações menores, em comparação ao BCH (60,3 vs. 79,4%) (Tabela 9).

No grupo ACH, as complicações cardiovasculares e infecciosas maiores e as complicações respiratórias e sangramentos, em geral, foram mais frequentes, já as complicações alérgicas e as rejeições foram menos frequentes, em comparação ao BCH (Tabela 9).

Não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH, em relação às complicações endócrino-metabólicas, cirúrgicas, gastrointestinais,

miscelânea, neoplásicas, neuropsiquiátricas, PNF ou renais, durante o período de internação após o TH (Tabela 9).

Tabela 9. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias durante o período de internação pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

Complicações na internação				
Tipo	Grau	BCH	ACH	Valor p
Alérgica (%)	Menor (I - IIIa)	9(3,4)	5(1,0)	0,093
	Maior (IIIb - V)	0(0)	1(0,2)	1
	Subtotal	9(3,4)	6(1,2)	0,049
Cardiovascular (%)	Menor (I - IIIa)	17(6,5)	29(5,6)	0,754
	Maior (IIIb - V)	0(0)	17(3,3)	0,028
	Subtotal	17(6,5)	46(8,9)	0,319
Cirúrgica (%)	Menor (I - IIIa)	8(3,1)	9(1,8)	0,617
	Maior (IIIb - V)	10(3,8)	44(8,4)	0,711
	Subtotal	18(6,9)	53(10,2)	0,166
Endócrino-metabólica (%)	Menor (I - IIIa)	86(32,8)	134(25,7)	0,786
	Maior (IIIb - V)	1(0,4)	0(0)	0,207
	Subtotal	87(33,2)	134(25,7)	0,085
Gastrointestinal (%)	Menor (I - IIIa)	5(1,9)	13(2,5)	0,336
	Maior (IIIb - V)	0(0)	1(0,2)	1
	Subtotal	5(1,9)	14(2,7)	0,627
Infecciosa (%)	Menor (I - IIIa)	21(8)	32(6,1)	1
	Maior (IIIb - V)	32(12,2)	82(15,8)	0,013
	Subtotal	53(20,2)	114(21,9)	0,66
Miscelânea (%)	Menor (I - IIIa)	8(3,1)	25(4,8)	0,067
	Maior (IIIb - V)	1(0,4)	5(1,0)	1
	Subtotal	9(3,5)	30(5,8)	0,217
Neoplásica (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1
	Maior (IIIb - V)	0(0)	0(0)	1
	Subtotal	0(0)	0(0)	1
Neuropsiquiátrica (%)	Menor (I - IIIa)	3(1,1)	2(0,4)	0,391
	Maior (IIIb - V)	1(0,4)	1(0,2)	0,371
	Subtotal	4(1,5)	3(0,6)	0,169
PNF (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1
	Maior (IIIb - V)	0(0)	5(1,0)	0,587
	Subtotal	0(0)	5(1,0)	0,175
Rejeição (%)	Menor (I - IIIa)	40(15,3)	32(6,1)	0,004
	Maior (IIIb - V)	0(0)	1(0,2)	1
	Subtotal	40(15,3)	33(6,3)	<0,001
Renal (%)	Menor (I - IIIa)	2(0,8)	3(0,6)	1
	Maior (IIIb - V)	2(0,8)	5(1,0)	0,637
	Subtotal	4(1,6)	8(1,6)	1
Respiratória (%)	Menor (I - IIIa)	8(3,1)	24(4,6)	0,093
	Maior (IIIb - V)	7(2,7)	36(6,9)	0,539
	Subtotal	15(5,8)	60(11,5)	0,014
Sangramento (%)	Menor (I - IIIa)	1(0,4)	6(1,1)	0,252
	Maior (IIIb - V)	0(0)	9(1,8)	0,211
	Subtotal	1(0,4)	15(2,9)	0,016
Qualquer complicação (%)	Minor (I - IIIa)	208(79,4)	314(60,3)	<0,001
	Major (IIIb - V)	54(20,6)	207(39,7)	
Complicações totais por grupo (%)		262(33,5)	521(66,5)	
Complicações totais por período (%)		783(30,8)		

ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; PNF, "primary non-function" ou não funcionamento primário do enxerto

4.5.3 Complicações do pós-operatório tardio segundo tipo e gravidade dos grupos estudados de acordo com o volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

4.5.3.1 Complicações pós-operatórias até um ano após o transplante hepático segundo tipo e gravidade

No período até 1 ano após o TH, houve 1407 complicações pós-operatórias, sendo 62,3% no grupo ACH e 37,7% no grupo BCH. O grupo ACH apresentou maior porcentagem de complicações maiores (30,7 vs. 15,1%) e menor porcentagem de complicações menores (69,3 vs. 84,9%), em comparação ao BCH (Tabela 10).

No grupo ACH, as complicações cardiovasculares e infecciosas maiores e a miscelânea menor foram mais frequentes, enquanto, as complicações alérgicas e as rejeições foram menos frequentes, em comparação ao BCH (Tabela 10).

Não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH, em relação às complicações endócrino-metabólicas, cirúrgicas, gastrointestinais, neoplásicas, neuropsiquiátricas, PNF, renais, respiratórias ou sangramentos, durante o período até 1 ano após o TH (Tabela 10).

Tabela 10. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 1 ano pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

Complicações até 1 ano				
Tipo	Grau	BCH	ACH	Valor p
Alérgica (%)	Menor (I - IIIa)	25(4,7)	16(1,8)	0,009
	Maior (IIIb - V)	1(0,2)	1(0,1)	0,406
	Subtotal	26(4,9)	17(1,9)	0,003
Cardiovascular (%)	Menor (I - IIIa)	19(3,6)	32(3,6)	0,662
	Maior (IIIb - V)	0(0)	18(2,0)	0,017
	Subtotal	19(3,6)	50(5,8)	0,098
Cirúrgica (%)	Menor (I - IIIa)	19(3,6)	23(2,6)	0,631
	Maior (IIIb - V)	12(2,3)	51(5,8)	0,509
	Subtotal	31(5,9)	74(8,4)	0,092
Endócrino-metabólica (%)	Menor (I - IIIa)	89(16,8)	140(16,0)	0,494
	Maior (IIIb - V)	2(0,4)	0(0)	0,052
	Subtotal	91(17,2)	140(16,0)	0,605
Gastrointestinal (%)	Menor (I - IIIa)	15(2,8)	30(3,4)	0,353
	Maior (IIIb - V)	1(0,2)	4(0,5)	1
	Subtotal	16(3,0)	34(3,9)	0,488
Infecciosa (%)	Menor (I - IIIa)	86(16,2)	116(13,2)	0,577
	Maior (IIIb - V)	43(8,1)	106(12,1)	0,028
	Subtotal	129(24,3)	222(25,3)	0,729
Miscelânea (%)	Menor (I - IIIa)	30(5,7)	48(5,5)	<0,001
	Maior (IIIb - V)	3(0,6)	7(0,8)	0,702
	Subtotal	33(6,3)	55(6,3)	1
Neoplásica (%)	Menor (I - IIIa)	4(0,8)	9(1,0)	0,576
	Maior (IIIb - V)	4(0,8)	3(0,3)	0,058
	Subtotal	8(1,6)	12(1,4)	1
Neuropsiquiátrica (%)	Menor (I - IIIa)	7(1,3)	4(0,5)	0,135
	Maior (IIIb - V)	1(0,2)	1(0,1)	0,406
	Subtotal	8(1,5)	5(0,6)	0,134
PNF (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1
	Maior (IIIb - V)	0(0)	5(0,6)	0,593
	Subtotal	0(0)	5(0,6)	0,164
Rejeição (%)	Menor (I - IIIa)	73(13,8)	66(7,5)	0,003
	Maior (IIIb - V)	1(0,2)	4(0,5)	1
	Subtotal	74(14,0)	70(8,0)	<0,001
Renal (%)	Menor (I - IIIa)	3(0,6)	3(0,3)	0,693
	Maior (IIIb - V)	2(0,4)	7(0,8)	1
	Subtotal	5(1,0)	10(1,1)	0,796
Respiratória (%)	Menor (I - IIIa)	75(14,2)	110(12,6)	0,934
	Maior (IIIb - V)	9(1,7)	53(6,0)	0,096
	Subtotal	84(15,9)	163(18,6)	0,217
Sangramento (%)	Menor (I - IIIa)	5(0,9)	11(1,3)	0,61
	Maior (IIIb - V)	1(0,2)	9(1,0)	0,465
	Subtotal	6(1,1)	20(2,3)	0,178
Qualquer complicação (%)	Minor (I - IIIa)	450(84,9)	608(69,3)	<0,001
	Major (IIIb - V)	80(15,1)	269(30,7)	
Complicações totais por grupo (%)		530(37,7)	877(62,3)	
Complicações totais por período (%)		1407(55,3)		

ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; PNF, "primary non-function" ou não funcionamento primário do enxerto

4.5.3.2 Complicações pós-operatórias até cinco anos após o transplante hepático segundo tipo e gravidade

No período até 5 anos após o TH, houve 2330 complicações pós-operatórias, sendo 60,3% no grupo ACH e 39,7% no grupo BCH. O grupo ACH apresentou maior porcentagem de complicações maiores (25 vs.13,6%) e menor porcentagem de complicações menores (75 vs. 86,4%), em comparação ao BCH (Tabela 11).

No grupo ACH, as complicações cardiovasculares, infecciosas e respiratórias maiores foram mais frequentes, enquanto, as rejeições foram menos frequentes, em comparação ao BCH (Tabela 11).

Não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH, em relação às complicações alérgicas, cirúrgicas, endócrino-metabólicas, gastrointestinais, miscelânea, neoplásicas, neuropsiquiátricas, PNF, renais, ou sangramentos, durante o período até 5 anos após o TH (Tabela 11).

Tabela 11. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 5 anos pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

Complicações até 5 anos				
Tipo	Grau	BCH	ACH	Valor p
Alérgica (%)	Menor (I - IIIa)	52(5,6)	58(4,1)	0,322
	Maior (IIIb - V)	7(0,8)	10(0,7)	0,168
	Subtotal	59(6,4)	68(4,8)	0,134
Cardiovascular (%)	Menor (I - IIIa)	24(2,6)	39(2,8)	0,518
	Maior (IIIb - V)	0(0)	18(1,3)	0,005
	Subtotal	24(2,6)	57(4,1)	0,075
Cirúrgica (%)	Menor (I - IIIa)	33(3,6)	49(3,5)	0,732
	Maior (IIIb - V)	20(2,2)	56(4,0)	1
	Subtotal	53(5,8)	105(7,5)	0,118
Endócrino-metabólica (%)	Menor (I - IIIa)	96(10,4)	146(10,4)	0,329
	Maior (IIIb - V)	2(0,2)	0(0)	0,069
	Subtotal	98(10,6)	146(10,4)	0,942
Gastrointestinal (%)	Menor (I - IIIa)	30(3,3)	44(3,1)	0,721
	Maior (IIIb - V)	3(0,3)	6(0,5)	0,704
	Subtotal	33(3,6)	50(3,6)	1
Infecciosa (%)	Menor (I - IIIa)	188(20,3)	235(16,7)	0,434
	Maior (IIIb - V)	56(6,0)	132(9,4)	0,020
	Subtotal	244(26,3)	367(26,1)	0,948
Miscelânea (%)	Menor (I - IIIa)	66(7,2)	71(5,1)	0,179
	Maior (IIIb - V)	4(0,4)	14(1,0)	0,792
	Subtotal	70(7,6)	85(6,1)	0,180
Neoplásica (%)	Menor (I - IIIa)	13(1,4)	32(2,3)	0,067
	Maior (IIIb - V)	9(1,0)	13(0,9)	0,137
	Subtotal	22(2,4)	45(3,2)	0,296
Neuropsiquiátrica (%)	Menor (I - IIIa)	17(1,8)	14(1,0)	0,200
	Maior (IIIb - V)	1(0,1)	1(0,1)	0,459
	Subtotal	18(1,9)	15(1,1)	0,116
PNF (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1
	Maior (IIIb - V)	0(0)	5(0,4)	0,332
	Subtotal	0(0)	5(0,4)	0,164
Rejeição (%)	Menor (I - IIIa)	111(12,0)	102(7,3)	0,106
	Maior (IIIb - V)	4(0,4)	8(0,6)	0,526
	Subtotal	115(12,4)	110(7,9)	<0,001
Renal (%)	Menor (I - IIIa)	4(0,4)	3(0,2)	0,469
	Maior (IIIb - V)	5(0,5)	9(0,7)	0,535
	Subtotal	9(0,9)	12(0,9)	0,945
Respiratória (%)	Menor (I - IIIa)	161(17,4)	247(17,6)	0,141
	Maior (IIIb - V)	14(1,5)	70(5,0)	0,029
	Subtotal	175(18,9)	317(22,6)	0,038
Sangramento (%)	Menor (I - IIIa)	5(0,5)	13(0,9)	0,237
	Maior (IIIb - V)	1(0,1)	9(0,7)	0,467
	Subtotal	6(0,6)	22(1,6)	0,052
Qualquer complicação (%)	Minor (I - IIIa)	800(86,4)	1053(75,0)	<0,001
	Major (IIIb - V)	126(13,6)	351(25,0)	
Complicações totais por grupo (%)		926(39,7)	1404(60,3)	
Complicações totais por período (%)		2330(91,5)		

ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; PNF, "primary non-function" ou não funcionamento primário do enxerto

4.5.3.3 Complicações pós-operatórias até dez anos após o transplante hepático segundo tipo e gravidade

No período até 10 anos após o TH, houve 2546 complicações pós-operatórias, sendo 60% no grupo ACH e 40% no grupo BCH. O grupo ACH em comparação ao BCH apresentou maior porcentagem de complicações maiores (23,3 vs. 13,4%) e menor porcentagem de complicações menores (76,7 vs. 86,6%) (Tabela 12).

No grupo ACH, as complicações cardiovasculares, infecciosas, respiratórias maiores e neoplásicas menores foram mais frequentes, enquanto, as rejeições foram menos frequentes, em comparação ao BCH (Tabela 12).

Não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH, em relação às complicações alérgicas, cirúrgicas, endócrino-metabólicas, gastrointestinais, neuropsiquiátricas, PNF, renais, miscelânea ou sangramentos, durante o período até 10 anos após o TH (Tabela 12).

Tabela 12. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias até 10 anos pós-transplante hepático segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

Complicações até 10 anos				
Tipo	Grau	BCH	ACH	Valor p
Alérgica (%)	Menor (I - IIIa)	59(5,8)	71(4,6)	0,583
	Maior (IIIb - V)	8(0,8)	10(0,7)	0,114
	Subtotal	67(6,6)	81(5,3)	0,209
Cardiovascular (%)	Menor (I - IIIa)	25(2,5)	42(2,7)	0,381
	Maior (IIIb - V)	0(0)	18(1,2)	0,005
	Subtotal	25(2,5)	60(3,9)	0,282
Cirúrgica (%)	Menor (I - IIIa)	43(4,2)	66(4,3)	0,487
	Maior (IIIb - V)	20(2,0)	58(3,8)	0,682
	Subtotal	63(6,2)	124(8,1)	0,079
Endócrino-metabólica (%)	Menor (I - IIIa)	102(10,0)	151(9,9)	0,416
	Maior (IIIb - V)	2(0,2)	0(0)	0,077
	Subtotal	104(10,2)	151(9,9)	0,846
Gastrointestinal (%)	Menor (I - IIIa)	33(3,2)	49(3,2)	0,650
	Maior (IIIb - V)	3(0,3)	6(0,4)	0,713
	Subtotal	36(3,5)	55(3,6)	1
Infecciosa (%)	Menor (I - IIIa)	207(20,3)	257(16,8)	0,394
	Maior (IIIb - V)	60(5,9)	133(8,7)	0,022
	Subtotal	267(26,2)	390(25,5)	0,743
Miscelânea (%)	Menor (I - IIIa)	73(7,2)	74(4,8)	0,100
	Maior (IIIb - V)	5(0,5)	14(0,9)	1
	Subtotal	78(7,7)	88(5,8)	0,070
Neoplásica (%)	Menor (I - IIIa)	13(1,3)	35(2,3)	0,027
	Maior (IIIb - V)	11(1,1)	14(0,9)	0,070
	Subtotal	24(2,4)	49(3,2)	0,253
Neuropsiquiátrica (%)	Menor (I - IIIa)	24(2,4)	23(1,5)	0,297
	Maior (IIIb - V)	2(0,2)	1(0,1)	0,188
	Subtotal	26(2,6)	24(1,6)	0,109
PNF (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1
	Maior (IIIb - V)	0(0)	5(0,3)	0,329
	Subtotal	0(0)	5(0,3)	0,164
Rejeição (%)	Menor (I - IIIa)	117(11,5)	125(8,2)	0,030
	Maior (IIIb - V)	5(0,5)	8(0,5)	0,363
	Subtotal	122(12,0)	133(8,7)	<0,001
Renal (%)	Menor (I - IIIa)	4(0,4)	4(0,3)	0,731
	Maior (IIIb - V)	5(0,5)	9(0,6)	0,547
	Subtotal	9(0,9)	13(0,9)	1
Respiratória (%)	Menor (I - IIIa)	177(17,4)	261(17,1)	0,106
	Maior (IIIb - V)	15(1,5)	71(4,7)	0,017
	Subtotal	192(18,9)	332(21,8)	0,041
Sangramento (%)	Menor (I - IIIa)	5(0,5)	13(0,9)	0,236
	Maior (IIIb - V)	1(0,1)	9(0,6)	0,297
	Subtotal	6(0,6)	22(1,4)	0,068
Qualquer complicação (%)	Minor (I - IIIa)	882(86,6)	1171(76,7)	<0,001
	Major (IIIb - V)	137(13,4)	356(23,3)	
Complicações totais por grupo (%)		1019(40,0)	1527(60,0)	
Complicações totais por período (%)		2546(100)		

ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; PNF, "primary non-function" ou não funcionamento primário do enxerto

4.5.4 Análise gráfica das principais complicações pós-operatórias por períodos

As complicações alérgicas foram menos frequentes no grupo ACH, em comparação ao grupo BCH, nos períodos de internação e até 1 ano pós-TH. Neste último período, relacionado às complicações menores (Figura 3).

$p = 0,049$ significância estatística entre complicações alérgicas em geral, na internação

$p = 0,003$ significância estatística entre complicações alérgicas em geral, no período de 1 ano pós-transplante hepático

* $p=0,009$ significância estatística entre complicações alérgicas menores, no período de 1 ano pós-transplante hepático

Figura 3. Complicações alérgicas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações cardiovasculares maiores foram mais frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, nos períodos de internação, 1 ano, 5 anos e 10 anos pós-TH (Figura 4).

* $p=0,028$ significância estatística entre complicações cardiovasculares maiores, no período de internação

$p=0,017$ significância estatística entre complicações cardiovasculares maiores, no período de 1 ano pós-transplante hepático

\$ $p=0,005$ significância estatística entre complicações cardiovasculares maiores, no período de 5 anos pós-transplante hepático

& $p=0,005$ significância estatística entre complicações cardiovasculares maiores, no período de 10 anos pós-transplante hepático

Figura 4. Complicações cardiovasculares maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações infecciosas maiores foram mais frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, nos períodos de internação, 1 ano, 5 anos e 10 anos pós-TH (Figura 5).

* $p=0,013$ significância estatística entre complicações infecciosas maiores, no período de internação

$p=0,028$ significância estatística entre complicações infecciosas maiores, no período de 1 ano pós-transplante hepático

\$ $p=0,020$ significância estatística entre complicações infecciosas maiores, no período de 5 anos pós-transplante hepático

& $p=0,022$ significância estatística entre complicações infecciosas maiores, no período de 10 anos pós-transplante hepático

Figura 5. Complicações infecciosas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações neoplásicas menores foram mais frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, no período até 10 anos pós-TH (Figura 6).

& $p=0,027$ significância estatística entre complicações neoplásicas menores, no período até 10 anos pós-transplante hepático

Figura 6. Complicações neoplásicas maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações referentes à rejeição foram menos frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, nos quatro períodos, sendo que, nos períodos de internação, até 1 ano e até 10 anos pós-TH, relacionados às complicações menores (Figura 7).

$p<0,001$ significância estatística entre rejeições em geral, durante os quatro períodos analisados; internação, 1 ano, 5 anos e 10 anos pós-transplante hepático

* $p=0,004$ significância estatística entre complicações relacionadas a rejeições menores, no período de internação

$p=0,003$ significância estatística entre complicações relacionadas a rejeições menores, no período de 1 ano pós-transplante hepático

& $p=0,030$ significância estatística entre complicações relacionadas a rejeições menores, no período de 10 anos pós-transplante hepático

Figura 7. Complicações relacionadas à rejeição maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações respiratórias foram mais frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, na internação, até 5 anos e até 10 anos pós-TH. Nestes dois últimos períodos, relacionados às complicações maiores (Figura 8).

$p=0,014$ significância estatística entre complicações respiratórias em geral, na internação

$p=0,038$ significância estatística entre complicações respiratórias em geral, no período de 5 anos pós-transplante hepático

$\$ p=0,029$ significância estatística entre complicações respiratórias maiores, no período de 5 anos pós-transplante hepático

$p=0,041$ significância estatística entre complicações respiratórias em geral, no período de 10 anos pós-transplante hepático

$\& p=0,017$ significância estatística entre complicações respiratórias maiores, no período de 10 anos pós-transplante hepático

Figura 8. Complicações respiratórias maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

As complicações referentes a sangramento foram mais frequentes no grupo ACH, em comparação ao BCH, no período de internação pós-TH (Figura 9)

$p=0,016$ significância estatística entre complicações relacionadas a sangramentos em geral, durante o período de internação

Figura 9. Complicações relacionadas a sangramento maiores e menores nos grupos categorizados por volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório, nos quatro períodos estudados, ao longo de dez anos de pós-operatório do transplante hepático

4.6 Complicações imunológicas segundo grupos de maior e menor volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

Nos períodos de internação até 10 anos de pós-operatório, o grupo ACH apresentou mais complicações infecciosas maiores e neoplásicas menores e menos complicações alérgicas e relacionadas às rejeições, em comparação ao BCH (Tabela 13).

Tabela 13. Classificação dos tipos e da gravidade das complicações pós-operatórias imunológicas segundo os grupos categorizados pelo volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso ao longo dos quatro períodos analisados

Complicação		Internação			1 ano			5 anos			10 anos		
Tipo	Grau	BCH	ACH	Valor p	BCH	ACH	Valor p	BCH	ACH	Valor p	BCH	ACH	Valor p
Alérgica (%)	Menor (I - IIIa)	9(3,4)	5(1,0)	0,093	25(4,7)	16(1,8)	0,009	52(5,6)	58(4,1)	0,322	59(5,8)	71(4,6)	0,583
	Maior (IIIb - V)	0(0)	1(0,2)	1	1(0,2)	1(0,1)	0,406	7(0,8)	10(0,7)	0,168	8(0,8)	10(0,7)	0,114
	Subtotal	9(3,4)	6(1,2)	0,049	26(4,9)	17(1,9)	0,003	59(6,4)	68(4,8)	0,134	67(6,6)	81(5,3)	0,209
Infecciosa (%)	Menor (I - IIIa)	21(8)	32(6,1)	1	86(16,2)	116(13,2)	0,577	188(20,3)	235(16,7)	0,434	207(20,3)	257(16,8)	0,394
	Maior (IIIb - V)	32(12,2)	82(15,8)	0,013	43(8,1)	106(12,1)	0,028	56(6,0)	132(9,4)	0,020	60(5,9)	133(8,7)	0,022
	Subtotal	53(20,2)	114(21,9)	0,66	129(24,3)	222(25,3)	0,729	244(26,3)	367(26,1)	0,948	267(26,2)	390(25,5)	0,743
Neoplásica (%)	Menor (I - IIIa)	0(0)	0(0)	1	4(0,8)	9(1,0)	0,576	13(1,4)	32(2,3)	0,067	13(1,3)	35(2,3)	0,027
	Maior (IIIb - V)	0(0)	0(0)	1	4(0,8)	3(0,3)	0,058	9(1,0)	13(0,9)	0,137	11(1,1)	14(0,9)	0,070
	Subtotal	0(0)	0(0)	1	8(1,6)	12(1,4)	1	22(2,4)	45(3,2)	0,296	24(2,4)	49(3,2)	0,253
Rejeição (%)	Menor (I - IIIa)	40(15,3)	32(6,1)	0,004	73(13,8)	66(7,5)	0,003	111(12,0)	102(7,3)	0,106	117(11,5)	125(8,2)	0,030
	Maior (IIIb - V)	0(0)	1(0,2)	1	1(0,2)	4(0,5)	1	4(0,4)	8(0,6)	0,526	5(0,5)	8(0,5)	0,363
	Subtotal	40(15,3)	33(6,3)	<0,001	74(14,0)	70(8,0)	<0,001	115(12,4)	110(7,9)	<0,001	122(12,0)	133(8,7)	<0,001
Qualquer tipo de complicação (%)	Minor (I - IIIa)	208(79,4)	314(60,3)	<0,001	450(84,9)	608(69,3)	<0,001	800(86,4)	1053(75,0)	<0,001	882(86,6)	1171(76,7)	<0,001
	Major (IIIb - V)	54(20,6)	207(39,7)		80(15,1)	269(30,7)		126(13,6)	351(25,0)		137(13,4)	356(23,3)	
Complicações totais por grupo (%)		262(33,5)	521(66,5)		530(37,7)	877(62,3)		926(39,7)	1404(60,3)		1019(40,0)	1527(60,0)	
Complicações totais por período (%)		783(30,8)			1407(55,3)			2330(91,5)			2546(100)		

BCH, grupo de baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; PNF, "primary non-function" ou não funcionamento primário do enxerto

4.7 Complicações pós-operatórias relacionadas ao enxerto e mortalidade de dez anos após o transplante hepático

Ao longo de dez anos de acompanhamento da amostra total, a incidência de fístula biliar (FB) foi de 6,2%, de estenose biliar (EB) foi de 12,1%, de trombose de artéria hepática (TAH) foi de 4,6%, de trombose de veia porta (TVPo) foi de 12,9% e de retransplantes foi de 3,8%, sem diferença entre os grupos ACH e BCH (Tabela 14).

Os pacientes do grupo ACH tiveram incidência de reoperações (36,5 vs.15,5%) e taxa de mortalidade em dez anos (25,5 vs.7,8%) significativamente maiores, em comparação ao grupo BCH (Tabela 14).

Tabela 14. Dados de evolução pós-operatória de 2001 a 2011, segundo complicações relacionadas ao enxerto e mortalidade em 10 anos

Complicações pós-operatórias específicas	BCH n=103	ACH n=137	Valor p
Fístula biliar	4 (3,9%)	11 (8,0%)	0,282
Estenose biliar	15 (14,6%)	14 (10,2%)	0,241
Trombose de Artéria Hepática	2 (1,9%)	9 (6,6%)	0,122
Trombose de Veia Porta	9 (8,6%)	22 (16,1%)	0,12
Reoperação	13 (12,6%)	49 (36,5%)	<0,001
Retransplante	2 (1,9%)	7 (5,1%)	0,306
Mortalidade pós-operatória em 10 anos	8 (7,8%)	35 (25,5%)	<0,001

BCH, grupo baixo volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório; ACH, grupo de alto volume transfusional de concentrado de hemácias perioperatório

4.8 Determinação dos fatores de risco independentes relacionados à mortalidade

Com o objetivo de identificar fatores de risco independentes para a mortalidade dos pacientes submetidos ao THP com doador vivo, foram selecionadas variáveis de relevância estatística e clínica e realizadas as regressões simples e múltipla de Cox. Foram encontradas duas variáveis independentes de risco de mortalidade: a depuração de creatinina estimada no período pré-operatório (HR = 0,995 e valor $p = 0,023$) e o volume de concentrado de hemácias indexado pelo peso corpóreo superior a 27,5 mL/kg no período perioperatório (HR = 3,031 e valor $p = 0,009$) (Tabela 15).

Tabela 15. Fatores de risco independentes de óbito identificados por regressão de Cox simples e múltipla

Variável	Estimativa	Hazard ratio (HR) univariada	IC (95%)	Valor p	Hazard ratio (HR) multivariada	Valor p
Gênero masculino	-0,062	0,94	0,514 - 1,718	0,841		
Idade (meses)	-0,024	0,977	0,950 - 1,004	0,095		
Peso (g)	-0,17	0,844	0,738 - 0,964	0,012		
Estatura (cm)	-0,044	0,957	0,924 - 0,990	0,013		
ZP/I	-0,243	0,784	0,623 - 0,986	0,037		
ZE/I	-0,085	0,918	0,734 - 1,148	0,455		
ZP/E	-0,235	0,791	0,649 - 0,963	0,019		
ZIMC	-0,084	0,919	0,723 - 1,168	0,49		
PELD	0,022	1,022	0,982 - 1,064	0,282		
Cirurgia de Kasai	-0,214	0,808	0,440 - 1,483	0,491		
Nº Infecções pré até 30 dias	0,348	1,416	1,023 - 1,960	0,036		
DCr (mL/min/1,73m ²)*	-0,005	0,995	0,991 - 0,999	0,01	0,995	0,023
Tempo de cirurgia (horas)	0,012	1,013	0,856 - 1,197	0,884		
Hemoglobina (g/dL)**	-0,206	0,814	0,657 - 1,008	0,059		
RNI**	0,259	1,295	0,722 - 2,322	0,386		
Sódio (mEq/L)**	-0,014	0,986	0,916 - 1,061	0,704		
Albumina (g/dL)**	-0,116	0,89	0,615 - 1,290	0,539		
Lactato (mmol/L)***	-0,021	0,979	0,914 - 1,048	0,541		
RPIPP (%)	0,149	1,16	0,909 - 1,481	0,232		
Diagnóstico de base (AVBH)	-0,426	0,653	0,357 - 1,195	0,167		
Alto volume transfusional (CH > 27,5 mL/kg)	1,316	3,73	1,730 - 8,042	0,001	3,031	0,009
Presença de complicação maior	0,384	1,469	0,799 - 2,701	0,261		

ZP/I, z-score de peso para idade; ZE/I, z-score de estatura para idade; ZP/E, z-score de peso para estatura; ZIMC, z-score de índice de massa corporal para idade; PELD, *Pediatric End-Stage Liver Disease*; Nº, número; Dep creat, depuração de creatinina sérica; RNI, Razão Normalizada Internacional; RPIPP, relação de peso do implante e peso do paciente. AVBH atresia de vias biliares extra-hepáticas; CH > 27,5 mL/kg alto volume transfusional ou volume de concentrado de hemácias transfundido no período perioperatório de 24 h antes até 48 h depois do transplante hepático

* Valor estimado ou calculado através de fórmula de Schwartz

** Exames séricos coletados até 72 h antes do procedimento anestésico

*** Exame sérico coletado até 2 h após a indução anestésica do transplante hepático

4.9 Sobrevida após o transplante de fígado

4.9.1 Sobrevida global dos pacientes

A sobrevida global dos 240 pacientes, ao longo de 1 ano, foi de 87,1% com IC 95% (82,7 a 91,8%), ao longo de 5 anos, foi de 81,5 % com IC 95% (76,1 a 87,2%) e ao longo de 10 anos, foi de 80,3% com IC 95% (74,6 a 86,5%). A sobrevida média dos pacientes da amostra total foi de $53,1 \pm 36,7$ meses (Figura 10).

Figura 10. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com intervalo de confiança 95% de 240 pacientes submetidos a transplante hepático pediátrico com doador vivo

4.9.2 Sobrevida global dos enxertos

A sobrevida global dos 240 enxertos hepáticos, ao longo de 1 ano, foi de 87,1 % com IC 95% (82,7 a 91,8%), ao longo de 5 anos, foi de 77,7% com IC 95% (72,0 a 84,0%) e ao longo de 10 anos, foi de 75,6% com IC 95% (69,3 a 82,4%). A sobrevida media dos enxertos hepáticos da amostra total foi de $51,35 \pm 36,9$ meses (Figura 11).

Figura 11. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do enxerto hepático com intervalo de confiança 95% de 240 pacientes submetidos a transplante hepático pediátrico com doador vivo

4.9.3 Análise da sobrevida de acordo com as complicações maiores

4.9.3.1 Sobrevida dos pacientes de acordo com as complicações maiores

A sobrevida dos 109 pacientes do grupo CMe, ao longo de um ano, foi de 94,4 % com IC de 95% (89,8 a 99,3%), ao longo de cinco anos, foi de 85,7% com IC de 95% (78,4 a 93,6%) e, ao longo de dez anos, foi de 83,6% com IC de 95% (75,7 a 92,4%). A sobrevida dos 131 pacientes do grupo CMa, ao longo de um ano, foi de 84,9% com IC de 95% (78,6 a 91,6%) e, ao longo de cinco anos e de dez anos, foi de 78,6% com IC de 95% (71,2 a 86,7%). Os pacientes do grupo CMe e os pacientes do grupo CMe não tiveram diferença significativa de sobrevida, quanto à presença de complicações maiores ou graves (Figura 12).

Figura 12. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do grupo CMe (109 pacientes sem nenhuma complicação ou com complicações menores - grau I-IIIa) e do grupo CMa (131 pacientes com ao menos uma complicação maior - grau IIIb-V). Teste Log-Rank (Mantel-Haenszel): Qui-quadrado = 12,6; graus de liberdade = 1; $p = 0,12$

4.9.3.2 Sobrevida dos enxertos de acordo com as complicações maiores

A sobrevida dos 109 enxertos hepáticos do grupo CMe, ao longo de um ano, foi de 94,4% com IC de 95% (89,8 a 99,3%), ao longo de cinco anos, foi de 84,6% com IC de 95% (77,3 a 92,8%) e ao longo de dez anos, foi de 81,0% com IC de 95% (72,6 a 90,4%). A sobrevida dos 131 enxertos hepáticos do grupo CMa, ao longo de um ano, foi de 81,5% com IC de 95% (74,8 a 88,8%), ao longo de cinco anos e de dez anos, foi de 72,2% com IC de 95% (63,9 a 81,5%). Os pacientes do grupo CMa tiveram uma sobrevida do enxerto, significativamente menor, em relação ao grupo CMe, quanto à presença de complicações maiores ou graves (Figura 13).

Figura 13. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos enxertos hepáticos do grupo CMe (109 pacientes sem nenhuma complicação ou com complicações menores, grau I-IIIa) e do grupo CMa (131 pacientes com ao menos uma complicação maior, grau IIIb-V). Teste Log-Rank (Mantel-Haenszel): Qui-quadrado = 14,6; graus de liberdade = 1; $p = 0,03$

4.9.4 Análise da sobrevida de acordo com o volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

4.9.4.1 Sobrevida dos pacientes de acordo com volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

A sobrevida dos 103 pacientes do grupo BCH, ao longo de um ano, foi de 97,7% com IC de 95% (94,6 a 100%), ao longo de cinco anos, foi de 93,8% com IC de 95% (88,6 a 99,2%) e, ao longo de dez anos, foi de 90,9% com IC de 95% (83,5 a 98,8%). A sobrevida dos 137 pacientes do grupo ACH, ao longo de um ano, foi de 82,7% com IC de 95% (76,2 a 89,7%), ao longo de cinco anos, foi de 73,9% com IC de 95% (66,2 a 82,5%) e, ao longo de dez anos, foi de 72,6% com IC de 95% (64,7 a 81,5%). Os pacientes do grupo ACH tiveram uma sobrevida, significativamente menor, em relação ao grupo BCH, quanto ao volume de CH transfundido no perioperatório (Figura 14).

Figura 14. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do grupo BCH (103 pacientes transfundidos no perioperatório com volume menor ou igual a 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo) e do grupo ACH (137 pacientes transfundidos no perioperatório com volume maior que 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo). Teste Log-Rank (Mantel-Haenszel): Qui-quadrado = 12,6; graus de liberdade = 1; $p < 0,001$

4.9.4.2 Sobrevida dos enxertos de acordo com volume categorizado de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

A sobrevida dos 103 enxertos hepáticos do grupo BCH, ao longo de um ano, foi de 97,7% com IC de 95% (94,6 a 100%), ao longo de cinco anos, foi de 92,3% com IC de 95% (86,5 a 98,5%) e ao longo de dez anos, foi de 87,0%, com IC de 95% (78,3 a 96,6%). A sobrevida dos 137 enxertos hepáticos do grupo ACH, ao longo de um ano, foi de 79,5% com IC de 95% (72,6 a 87,0%) e ao longo de cinco anos e de dez anos, foi de 67,2% com IC de 95% (58,9 a 76,7%). Os pacientes do grupo ACH tiveram uma sobrevida do enxerto, significativamente menor, em relação ao grupo BCH, quanto ao volume de CH transfundido no perioperatório (Figura 15).

Figura 15. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos enxertos hepáticos do grupo BCH (103 pacientes transfundidos no perioperatório com volume menor ou igual a 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo) e do grupo ACH (137 pacientes transfundidos no perioperatório com volume maior que 27,5 mL/kg de concentrado de hemácias indexadas pelo peso corpóreo). Teste Log-Rank (Mantel- Haenszel): Qui-quadrado = 14,6; graus de liberdade = 1; $p < 0,001$

5 DISCUSSÃO

Apesar dos grandes avanços nos últimos quarenta anos, elevando a sobrevida destes pacientes a um nível acima de 90% em 1 ano e acima de 80% em cinco anos^{34, 105}, ainda há um longo caminho a ser trilhado para reduzir as complicações perioperatórias, que tem impacto na sobrevida pós-TH, do paciente e do enxerto.

A transfusão sanguínea, apesar de reconhecida como importante fator de impacto na morbimortalidade pós-operatória no TH e nas mais diversas áreas cirúrgicas, a despeito de todos os avanços tecnológicos e da experiência adquirida pelas equipes de anestesia e cirurgia, ainda é largamente utilizada no período perioperatório do TH⁷⁸. Entretanto, há uma crescente tendência de racionamento do uso de HC, com maior restrição das indicações transfusionais^{69, 106, 107}.

A identificação de fatores preditivos de complicações em TH pode ser dificultada, pela heterogeneidade das amostras e pela falta de uma classificação padronizada que defina as complicações. Os estudos publicados até a atualidade envolvem pequenas amostras e revelam uma grande variabilidade nos resultados. Este é o primeiro estudo incluindo 240 crianças de pouca idade, submetidas exclusivamente a THP com doador vivo, com o objetivo de avaliar a associação de transfusão sanguínea perioperatória com complicação pós-operatória. A amostra é homogênea, visto que foram excluídos pacientes acima de 20 kg, com diagnósticos de base agudos e retransplantes, além disso todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe anestésico-

cirúrgica. Paralelamente, o fato do AC Camargo Cancer Center contar com ambulatoriais de Hepatologia, Pediatria, Cirurgia Pediátrica, Transplante Hepático, subespecialidades oncológicas e um serviço assistencial de casas de apoio para estadia de pacientes e familiares, contribuiu para a fidelização ao serviço onde fora realizado o procedimento do TH. O acompanhamento pré e pós-operatório destes pacientes foi minucioso e prolongado, dado que as suas cidades de origem nem sempre dispunham de serviço especializado.

As complicações pós-operatórias foram graduadas, por meio da classificação de Clavien-Dindo⁹⁹. Clavien et al.¹⁰⁸ criaram, em 1992, uma classificação de graduação de gravidade das complicações pós-operatórias baseada em quatro graus de complicação. As vantagens desta classificação eram criar uma uniformidade no relato de resultados, comparar resultados de dois períodos distintos em um mesmo centro, comparar resultados cirúrgicos em centros diferentes, comparar resultados de condutas cirúrgicas versus e não cirúrgicas, capacitar a elaboração de metanálises, avaliar fatores de risco pré-operatório e estabelecer no pré-operatório escores de prognóstico. A primeira utilização desta classificação em TH foi feita em 1994, em um estudo multicêntrico, analisando 215 TH ortotópicos de adultos¹⁰⁹.

Clavien & Dindo⁹⁹ publicaram, em 2004, uma reformulação da classificação para aumentar sua acurácia e sua aceitação no meio cirúrgico. Esta nova classificação mais simplificada ficou conhecida como classificação de Clavien-Dindo, composta de cinco graus de complicações com apenas 2 subdivisões, dos graus III e IV, sendo considerada muito mais lógica, compreensível, útil e reprodutível, na prática clínica. No mesmo ano, Broering et al.¹¹⁰ publicaram uma análise das complicações em doadores vivos

aparentados de TH, utilizando a nova classificação que correlacionou negativamente a morbidade pós-operatória com a experiência da equipe cirúrgica, alertando para a necessidade de aprimoramento da proficiência da técnica cirúrgica em hepatectomia direita, previamente ao procedimento de TH, para evitar-se complicações relacionadas à curva de aprendizado. Em 2009, Beatrice et al.¹⁰⁰ realizaram um estudo multicêntrico internacional com a participação do HC/FMUSP sobre a influência do sevoflurano no condicionamento hepático e na evolução do TH em adultos com doador falecido. Neste estudo, os pacientes foram categorizados em dois grupos, segundo a presença de complicações menores (I-IIIa) e complicações maiores (IIIb-V), o que serviu de base para a categorização de gravidade das crianças deste estudo.

No paciente pediátrico, a maioria dos exames diagnósticos, como biópsias, inserção de cateteres, procedimentos endoscópicos, cirúrgicos e radiológicos, que se fazem necessários ao longo do período de pós-operatório de um TH, precisam ser realizados sob anestesia geral, a fim de garantir a imobilidade e a segurança do paciente. Alguns trabalhos em cirurgia pediátrica utilizam a classificação de Clavien-Dindo com adaptações, levando em consideração procedimentos peculiares das diferentes especialidades, ora considerando o grau III como uma complicação grave, ora não grave. A incorporação do conceito de sequela (*disability*) nos pacientes pediátricos também não é abordada em todos os estudos.¹¹¹⁻¹¹³ Originalmente, classifica as complicações pós-operatórias no período de internação hospitalar para a realização do procedimento cirúrgico em questão, podendo ser utilizada por períodos maiores no pós-operatório^{114, 115}.

Não há uma classificação de gravidade específica para avaliação de pacientes no pós-operatório de THP. Considerando-se a necessidade de anestesia geral para a execução de quase todos os procedimentos, além de uma maior incidência de complicações biliares³⁶ e vasculares¹¹⁶, necessitando de procedimentos de radiologia invasiva com maior frequência, inclusive com melhores resultados do que em adultos, foi realizada uma adaptação da classificação de Clavien-Dindo, vinculada à complexidade do procedimento. Desta maneira, o grau IIIa incluiu complicações de menor complexidade que exigiram intervenção endoscópica, radiológica ou cirúrgica de pequeno porte e o grau IIIb, complicações de maior complexidade, como cirurgias de médio e grande porte.

Neste estudo, os participantes foram, inicialmente, alocados em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de complicação maior. Este estudo demonstrou que a transfusão perioperatória de CH foi o único fator de risco independente para complicações pós-operatórias maiores ou graves.

Há várias definições de hemorragia maciça em Pediatria. Usualmente, é definida como a perda de uma volemia no período de 24 h. No entanto, a maioria dos participantes deste estudo não preencheu critérios de transfusão maciça e, a fim de se evitar qualquer tipo de arbitrariedade na escolha de um limiar de transfusão, optou-se pela realização de uma curva ROC. A média de transfusão de CH perioperatório no grupo mais transfundido (ACH) foi de 58 mL/kg em um período de 96 h. Somente 16 pacientes do estudo não receberam nenhuma transfusão (Figura 2). Dos 224 pacientes transfundidos, 7,1% receberam CH no período pré-operatório, 98,8% no intraoperatório e 37,5% no pós-operatório. Dentre as hepatopatias crônicas encontradas na amostra geral, 71,7% pertenciam à classe colestase extra-hepática. A patologia

mais frequente de toda a amostra foi a AVBEH, que teve uma incidência de 62,5%. A incidência relatada na literatura é de 30 a 50%⁹⁶, tendo sido superior neste estudo, provavelmente, por se tratar de serviço de referência nacional de THP. O grupo ACH apresentou significativamente mais pacientes com classes de colestase extra-hepática e, menos, com colestase intra-hepática, em comparação ao BCH. Não houve diferença entre os grupos de maior e menor volume transfusional quanto às outras classes de hepatopatias.

Quanto ao período pré-operatório, de maneira interessante, os altos volumes transfusionais foram associados à pouca idade, baixa estatura, baixo peso, enxertos maiores, graus maiores de ascite, PELD mais elevado mas não aos antecedentes de cirurgia de Kasai, hipertensão portal ou de síndrome hepato-pulmonar, o que contrasta com os achados de Fana et al.¹¹⁷. Além disso, os pacientes do grupo ACH, apresentaram uma hemoglobina, sódio, albumina médias e taxa de depuração de creatinina estimada menores e um RNI maior, em relação ao grupo BCH. Não houve diferença entre os grupos no que concerne o gênero, exames de contagem de plaquetas, níveis séricos de glicose e BT. O grupo que recebeu maior volume transfusional era de maior gravidade clínica da hepatopatia prévia, maior grau de desnutrição e piores funções pulmonar e renal. Rouillet et al.¹¹⁸, em 2011 demonstrou que o escore de CTP e não o de MELD, foi preditor independente de risco de transfusão, o que foi validado posteriormente, em 2014, por De Santis et al.¹¹⁹.

Quanto ao período intraoperatório; os pacientes do grupo ACH apresentaram menor hemoglobina e sódio e maiores RNI, os tempos médios de anestesia e cirurgia, relação do peso do implante para o peso do paciente, além de, volumes de criataloide, colóide e diurese indexados pelo peso

corpóreo, maiores em relação ao grupo BCH. Esta duração maior do procedimento anestésico-cirúrgico no grupo de maior volume transfusional pode ser atribuída à maior dificuldade técnica, estruturas menores, mais frágeis e presença de bridas abdominais por cirurgias e infecções pregressas. A utilização de enxertos mais volumosos implica em um maior “roubo” de volemia, uma vez que são implantados enxertos repletos de solução de preservação e, após a reperfusão, são totalmente preenchidos por sangue do receptor. Maiores volumes de criataloide e colóide podem ser responsáveis por um maior volume urinário, desde que ocorra a elevação da pré-carga no compartimento central com consequente aumento do ritmo de filtração glomerular.

Quanto ao período pós-operatório, os pacientes do grupo ACH tiveram menor taxa de extubação em SO, permaneceram intubados em ventilação mecânica por período mais prolongado, além de um período maior de internação em UTI e hospitalar, em relação ao grupo BCH. Li et al.⁶⁹, também observaram um aumento no número de infecções pós-operatórias, bem como, aumento do tempo de internação em UTI e hospitalar em pacientes que receberam maiores volumes de CH, em TH com doador vivo. Pereboom et al.¹⁰⁷ demonstraram que a transfusão plaquetária está associada a um aumento de mortalidade e à uma prevalência maior de TRALI e Benson et al.¹²⁰ mostraram que produtos contendo grande quantidade de plasma como PFC e plaquetas estavam associados a um risco aumentado de TRALI. Contudo, a transfusão de CH mostrou-se associada ao risco aumentado de desenvolver infecção de maneira dose dependente. A infecção hospitalar e a

TRALI estão associadas a um maior tempo de internação hospitalar e a uma maior mortalidade intra-hospitalar.

Durante o período de internação ou pós-operatório precoce, dentre os 240 pacientes analisados, foram observadas complicações pós-operatórias em 94,6% destes, dos quais, 54,6% tiveram complicações maiores ou graves, associadas com taxas maiores de mortalidade e de perda de enxertos. Nos pacientes do grupo ACH, a incidência de complicações graves foi 2,19 vezes maior, em comparação ao grupo BCH. Houve registro de óbitos até 30 dias pós-TH, exclusivamente, no grupo de maior volume transfusional. Este período correspondeu a 30,8% do total de complicações observadas em 10 anos. O grupo ACH apresentou mais complicações cardiológicas, infecciosas, respiratórias maiores e sangramentos, em geral, e menos complicações alérgicas e rejeições, em comparação ao BCH.

O período de pós-operatório tardio ou até 1, 5 e 10 anos pós-TH, correspondeu a 69,2% do total de complicações observadas em 10 anos, tendo a maior parte destas ocorrido até o primeiro ano pós-TH. Todos os períodos analisados revelaram uma maior frequência de complicações graves de qualquer tipo no grupo ACH, em comparação ao BCH. Até 10 anos pós-TH, o grupo ACH apresentou mais complicações cardiológicas, infecciosas e respiratórias maiores e mais neoplásicas menores e menos rejeições, em comparação ao BCH.

Em 2013, Feltraco et al.¹²¹ publicaram uma revisão sobre complicações pulmonares precoces, no pós-operatório de TH em adultos, onde foram identificados fatores de risco pré, intra e pós-operatórios. Dentre vários fatores pré-operatórios, ressaltou-se: maior idade do receptor, gênero feminino, história

de tabagismo, hipoxemia moderada, anormalidades pregressas como broncoespasmo e insuficiência cardíaca, renal, diabetes e enxerto de doador falecido. Dentre fatores intraoperatórios, relatou-se: grandes incisões e perdas volêmicas e excesso de infusões de fluidos e hemocomponentes. Quanto a fatores pós-operatórios, detectou-se: excessiva administração de fluidos, maior duração da ventilação mecânica, paralisia diafragmática direita, insuficiência cardíaca, insuficiência renal aguda, exposição a agentes infecciosos hospitalares, imunossupressão e complicações cirúrgicas. As complicações pulmonares mais relevantes relatadas tiveram uma frequência variável segundo o centro onde havia sido realizado o TH, derrames pleurais (32 a 47%), edema pulmonar (4 a 47%), pneumonias (5 a 38%), atelectasias (5 a 29%) e SARA (0,8 a 42%). Neste estudo, as complicações respiratórias maiores, como SARA e pneumonias graves com necessidade de ventilação mecânica, tenderam a ser mais frequentes no grupo ACH durante a internação, em 5 e 10 anos de evolução pós-TH, em relação ao BCH. A frequência de complicações respiratórias foi maior no grupo ACH, em quase todos os períodos analisados, exceto até 1 ano pós-TH.

Quanto às complicações endócrino-metabólicas, já no período pré-operatório, nota-se uma dificuldade de manejo de fluidos, por alguns fatores conhecidos, como a alteração da composição do glicocálice¹²², a hipertensão portal, a hipoalbuminemia e a síndrome hepatocirculatória. Esta última, refere-se a um desbalanço de substâncias vasoativas, dentre as principais, a endotelina-1 e o óxido nítrico, levando à vasoconstrição arterial intra-hepática e à vasodilatação arterial do compartimento esplâncnico e periférico, resultando em diminuição do compartimento central e um aumento do

compartimento esplâncnico¹²³. Esta remodelagem, ativa o sistema nervoso autônomo simpático, o sistema renina angiotensina e aldosterona, a liberação de hormônio antidiurético, levando à oligúria, retenção de água e sal, edemas de graus variáveis até anasarca e formação de ascite no perioperatório. Os imunossupressores, principalmente altas doses de corticoides, a curto prazo, podem levar a insuficiência de adrenal por inibirem o eixo hipotálamo-hipofisário e, a longo prazo, associada a hábitos sedentários, resistência insulínica com intolerância à glicose e, conseqüentemente, *diabetes mellitus*, dislipidemia e obesidade. Pode-se encontrar um déficit pondero-estatural significativo, principalmente, em crianças transplantadas acima de 2 anos de idade submetidas a mais de 18 meses de corticoterapia pós TH, com diagnósticos pré-operatórios de doenças metabólicas ou não colestáticas¹²⁴. Estão ainda descritos efeitos colaterais dos imunossupressores como, puberdade precoce, fraturas associadas à osteopenia, pelo uso dos corticoides; gota e disfunções da paratireoide, pelo uso de inibidores de calcineurina⁹⁷. As complicações endócrino-metabólicas foram as mais frequentes do pós-operatório precoce, constituindo 28,2% do total de complicações no período de internação sem, no entanto, apresentar associação com o volume transfusional.

A insuficiência renal aguda pode ocorrer em decorrência de várias razões como, disfunção renal prévia, síndrome hepatorenal, instabilidade hemodinâmica com necessidade de drogas vasoativas no perioperatório, uso de drogas nefrotóxicas, como imunossupressores inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), antibióticos, antifúngicos e sepse¹²⁵. Na faixa pediátrica, a incidência de redução de função renal é de 17 a 32%³³.

Não houve diferença significativa na frequência das complicações renais quanto ao volume transfusional.

As complicações infecciosas são a maior causa de mortalidade entre os pacientes pediátricos. Os fatores considerados de risco para infecção, incluem pouca idade, grau de desnutrição, insuficiência orgânica subjacente, presença de cateteres centrais, duração da intubação traqueal, duração da internação hospitalar, duração do ato operatório e os esquemas imunossupressores¹²⁶. Estas complicações podem ocorrer precocemente, sendo as mais frequentes as bacteremias, pneumonias, infecções urinárias, infecções de ferida operatória e de cateteres. Até um mês de pós-operatório, as infecções nosocomiais bacterianas por germes de pele (stafilococos e streptococos) e da flora intestinal (enterococos e gram negativos) e fúngicas (candidíases) são mais prevalentes. De dois a seis meses, fazem-se mais presentes as infecções oportunistas, como as virais, principalmente por citomegalovírus (CMV), Ebstein-Barr vírus (EBV), vírus da *herpes virus humanus*, *papiloma virus humanus*; rotavírus, adenovírus, influenza e parainfluenza vírus; as infecções por protozoários, como *Pneumocystis carinii* e *jenovecii*), *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*; fungos, como *Aspergillus fumigatus* e bactérias, como *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis*. Outras infecções, acima de seis meses de pós-operatório como, por *Cryptococcus neoformans* e *Nocardia asteroides*, podem ocorrer em vigência de disfunção do enxerto ou de níveis séricos elevados de imunossupressores^{126,127}. O TH é o transplante de órgãos sólidos com a maior incidência de infecção por *Candida sp.* variando de 16 a 42% dos THP, sendo que o volume de CH transfundido no intraoperatório foi um dos fatores de risco independentes para sua ocorrência¹²⁸. As viroses são as infecções mais prevalentes no TH, particularmente, no THP¹²⁹.

Os vírus de maior relevância, CMV e EBV, manifestam-se de maneiras diferentes. Desde a soroconversão assintomática até os casos de viroses inespecíficas, quadros similares à mononucleose, pneumonites, hepatites, doenças gastrointestinais, miocardites, encefalites ou corioretinites. O EBV está associado à doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) e o CMV aumenta o risco de contrair outras infecções oportunistas. Há que se lembrar que, especificamente a hepatite causada por CMV, pode levar à destruição do enxerto hepático¹³⁰. As infecções respiratórias virais, contribuem para a disfunção do enxerto hepático, para um aumento das hospitalizações e um aumento da morbimortalidade. A transfusão de CH tem sido correlacionada, como fator independente de risco de infecção pós-operatória^{120, 131}. Neste estudo, a frequência de infecções, em geral, variou de 21,3 a 25,8%, sendo a complicação mais frequente do período de pós-operatório tardio, sem diferença significativa entre os grupos, quanto ao volume transfusional. Todavia, houve uma maior frequência de complicações graves, como sepse grave, no grupo de maior volume transfusional, nos quatro períodos analisados. Segundo Starczewska et al.¹³², o número de unidades de CH transfundidas durante o TH é um preditor de reoperações precoces e aumenta o risco de mortalidade, em até 3 vezes. Segundo os autores do estudo, a transfusão de CH, também se correlaciona negativamente com a sobrevida dos enxertos durante o primeiro e quinto anos de acompanhamento pós-operatório, de maneira muito similar a este estudo.

A disfunção do enxerto é uma complicação mediada pela lesão por isquemia e reperfusão e é de gravidade variável. Pode manifestar-se, desde um quadro leve com febre e dor abdominal acompanhadas de elevação de enzimas AST e ALT, sem nenhuma causa técnico-cirúrgica aparente, até

quadro grave, o não funcionamento primário do enxerto ou PNF, com insuficiência hepática aguda grave e necessidade de retransplante urgente. Não há tratamento específico, no entanto, parece estar relacionada a alguns fatores de risco como, idade avançada do doador^{133, 134}, enxerto com alto grau de esteatose¹³³⁻¹³⁵ e tempo de isquemia prolongado^{43, 136, 137}. A incidência de PNF em THP é de 0,9 a 8,5%, neste estudo foi de 2,1%, incidência mais baixa, provavelmente, pela seleção prévia de doadores adequados e pelo pequeno tempo de isquemia envolvido no THP com doador vivo. Apesar de todos os casos de PNF terem sido registrados no grupo de maior volume transfusional, não houve diferença significativa entre os grupos ACH e BCH.

As complicações cirúrgicas são decorrentes da soma de fatores relacionados ao receptor, ao doador, e à técnica operatória, dentre outros. A TAH é a complicação mais frequente na faixa pediátrica. Pode ocorrer em 5 a 18% dos THP sendo que, sua incidência é cerca de 3 a 4 vezes maior na criança, em relação ao adulto^{43,96}. Ocorre frequentemente nos primeiros 30 dias de pós-operatório e os fatores de risco para sua ocorrência são: doadores de idade inferior a 6 meses de vida, TH realizados em centros de pequeno volume de transplantes, receptores de pouca idade com vasos de pequeno calibre, enxerto de lobo hepático direito, enxerto de órgão inteiro, necessidade de enxerto arterial, tempo de isquemia fria prolongado, estado de hipercoagulabilidade e ascite volumosa do receptor³⁶. O uso de suturas microscópicas reduziram a incidência de TAH para até 3,8%, em centros de grande volume de transplantes. TAH tardia é muito mais rara pois a maioria incide nos primeiros 30 dias. Aparentemente, se deve muito mais, à falta de reconhecimento precoce, do que por surgimento tardio. A mortalidade por TAH

precocidade, em THP, é de 30 a 40%^{36,96}. A taxa de retransplante pós-TAH, na faixa pediátrica, é de 62%¹¹⁶. O prognóstico da criança é superior em relação ao adulto, principalmente quando o diagnóstico é precocidade, com boa evolução em 92% dos casos¹¹⁶. A incidência de TAH na amostra total foi de 4,6%.

A trombose de veia porta (TVPo) tem uma incidência de 5 a 10%, na faixa pediátrica³⁶. A incidência de TVPo, na amostra total, foi de 12,9%, provavelmente mais elevada por se tratarem, em sua maioria, de pacientes com AVBEH com inerente hipoplasia prévia de veia porta, alguns casos inclusive, necessitando de técnicas de anastomoses complexas com uso de interposições de enxertos vasculares^{43, 138}.

A incidência de fístulas biliares na amostra total foi de 6,2% e de estenoses biliares foi de 12,1%, perfazendo 18,3% de complicações biliares na amostra total. As complicações biliares (CB) têm uma incidência de 5 a 25% na faixa pediátrica, dependendo do tipo de enxerto utilizado³⁶. Nos THP, com doador vivo, a incidência de CB é de 4 até 45%, constituindo-se na complicação de terapêutica mais prolongada. Enquanto na faixa etária adulta, 30 a 50% dos pacientes com CB necessitam de retransplantes, na faixa pediátrica, 70% destas complicações são resolvidas por endoscopia ou radiologia intervencionista,. A sobrevida dos enxertos hepáticos é de cerca de 80%, após 5 anos e de 60%, após 10 anos de THP. Isso resulta em uma meia-vida de, aproximadamente, 10 a 13 anos^{36, 139}.

A incidência de retransplantes da amostra total foi de 3,8%, inferior à relatada, na faixa pediátrica que, historicamente varia de 9 a 29%¹⁴⁰. O retransplante, quando indicado por falência hepática aguda, tem uma

sobrevida superior a 80%, em contrapartida, quando indicado tardiamente, por rejeição crônica, habitualmente associada à falência multiorgânica, a sobrevida cai para aproximadamente 50%⁴³.

A incidência de reoperações, na amostra total, foi de 27,5%. As reoperações têm uma incidência de 8 a 29%, independente do tipo de enxerto, ocorrendo, na maioria das vezes, por sangramento, lesões intestinais secundárias a aderências, sepse, hérnias incisionais, TAH, PNF, rejeição crônica e complicações biliares³⁶. Complicações vasculares e biliares são mais frequentes em crianças abaixo de 10 kg e menores de 1 ano de vida³⁷. Não houve diferença com relação a incidência de complicações específicas, relacionadas ao enxerto, como FB, EB, TAH, TVPo e retransplante entre os grupos ACH e BCH. Houve contudo, no grupo de maior volume transfusional, uma maior incidência de reoperações e de óbitos, ao longo de dez anos. A frequência de complicações cirúrgicas, em geral, não mostrou diferença significativa entre os grupos ACH e BCH, provavelmente por englobar todos os procedimentos cirúrgicos realizados no pós-operatório, e não somente, procedimentos cirúrgicos relativos ao enxerto hepático.

As complicações neuropsiquiátricas, mais comumente relatadas, foram crises convulsivas (pela neurotoxicidade dos imunossupressores e por alterações hidroeletrólíticas), síndromes de abstinência por sedação prolongada na UTI, principalmente com opioides e benzodiazepínicos e alterações neurocognitivas. Em uma revisão sistemática, realizada por Moser¹⁴¹, em 2013, as alterações neurocognitivas se devem ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor com quociente de inteligência reduzido, dificuldade de aprendizado, dificuldade de aquisição de linguagem oral e escrita, leitura,

raciocínio matemático, pela hepatopatia crônica prévia e por falta de condições de acompanhamento escolar adequado. Houve uma maior frequência de dificuldade de concentração, humor lábil, irritabilidade, ansiedade, depressão, menor maturidade intelectual, emocional e qualidade de vida inferior dos hepatopatas crônicos submetidos a TH, em relação a crianças não hepatopatas da mesma idade. As alterações cognitivas foram mais importantes em crianças que desenvolveram a hepatopatia abaixo de 1 ano de idade¹⁴² e que tiveram um período de permanência em UTI mais prolongado e um número maior de internações¹⁴³. Um estudo realizado para identificar fatores preditivos de função cognitiva, em THP, mostrou que menor idade e maior altura, foram fatores determinantes de melhores resultados em testes cognitivos¹⁴⁴. Neste estudo, não houve diferença significativa na frequência de complicações neuropsiquiátricas entre os grupos ACH e BCH.

Quanto às complicações cardiovasculares, os distúrbios hidroeletrólíticos podem levar a alterações do ritmo cardíaco, desde bradicardias assintomáticas, arritmias acompanhadas de instabilidade hemodinâmica, até parada cardiorrespiratória por depressão miocárdica, toxicidade medicamentosa e falência hepática aguda. A hipertensão arterial sistêmica (HAS), pode ocorrer no intraoperatório, logo após a anastomose da AH, quando se verifica uma diminuição dos níveis de fator natriurético e um aumento nos níveis de vasopressina, que pode ser agravada pela sobrecarga de volume e de sódio administrados nesta fase. Já no período pós-operatório, os imunossupressores são responsáveis pelo aparecimento de HAS, pois ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso autônomo simpático, liberam endotelina e inibem a produção de óxido nítrico,

levando a uma vasoconstrição sistêmica, deflagrada principalmente pelos inibidores de calcineurina, além da retenção de água e sal, característica dos corticoides. A incidência de HAS, no THP, é de 15 a 30%, a depender do esquema de imunossupressão³³. Neste estudo, a frequência de complicações cardiovasculares maiores, como instabilidade hemodinâmica com necessidade de altas doses de drogas vasoativas e parada cardiorrespiratória, foi maior no grupo ACH, nos quatro períodos analisados, quando comparada ao grupo BCH.

O pós-operatório é uma fase de catabolismo intenso, adicionam-se a este, outros, como náuseas e vômitos, dificuldade de realimentação, íleo prolongado, reoperações, dor, astenia, febre, diarreias e infecções. As complicações gastrointestinais, muitas vezes, já presentes no pré-operatório, podem se agravar ainda mais no pós-operatório, como é o caso da desnutrição proteico-calórica grave. Esta última, por si só, dificulta o desmame ventilatório, a cicatrização de feridas e exige a introdução de suplementação alimentar enteral ou parenteral, conforme a necessidade. Esta suplementação é responsável por várias outras complicações como, intolerância à dieta com náuseas, vômitos, diarreia, doença de refluxo gastroesofágico com ou sem broncoaspiração, síndromes desabsortivas, dislipidemia, entre outras^{1, 145}. Não houve diferença significativa na frequência das complicações gastro-intestinais, entre os grupos ACH e BCH, em nenhum dos períodos analisados.

Apesar da discordância entre os estudos realizados, em relação a fatores de risco de morbimortalidade, a transfusão intraoperatória parece ser uma unanimidade, como fator determinante de mau prognóstico^{56, 92, 93, 146, 147}. Isto se deve às reações transfusionais, contaminações infecciosas de HC e pela imunomodulação⁵⁶.

As complicações relacionadas à resposta imune, são as alérgicas, as infecções, as rejeições e as neoplásicas. A fim de uma melhor discriminação destas complicações, neste estudo, foi feita a análise, separadamente. As complicações alérgicas foram consideradas como, todas as manifestações, inexistentes previamente ao TH, relacionadas à hipersensibilidade de fatores ambientais como poeira, temperatura, umidade, a alimentos, a transfusões e a drogas como antibióticos. As complicações por rejeições englobaram as rejeições celulares agudas e crônicas e as complicações neoplásicas englobaram recidiva de tumor de base e novas neoplasias.

Complicações alérgicas são comuns após o TH, podendo ter manifestações cutâneas (eritemas, rushes, pápulas, placas, lesões liquenificadas); manifestações respiratórias (broncoespasmo, hipertrofia adenoamigdaliana com obstrução de via aérea) e até manifestações sistêmicas com reações anafilático-anafilactóides. As complicações alérgicas foram menos frequentes no grupo ACH no período de internação e até 1 ano pós-TH, quando comparado ao BCH.

Complicações por uso de imunossupressores são comuns com o uso de inibidores de calcineurina, porém mais evidentes com a ciclosporina: hirsutismo, hiperplasia gengival, fissuras periorais e em língua. Já com tacrolimus pode-se ter náusea e vômitos, diarreia, cefaleia, tremores, e ambos podem levar à HAS, hipercalemia, hipomagnesemia e insuficiência renal. Os corticoides podem levar a mudanças de *status* mental, dificuldade de cicatrização de ferida operatória, úlceras, miopatias, catarata, Síndrome de Cushing. Podem ainda levar à hiperglicemia, dislipidemia, obesidade e HAS, constituindo a síndrome metabólica, que está fortemente associada a

hipertrofia ventricular esquerda¹⁴⁸ e à doença aterosclerótica, elevando o risco cardiovascular em 64%, nestes pacientes^{127, 149}. O micofenolato pode levar a náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, anemia, leucopenia e trombocitopenia. As globulinas antitimocíticas podem acarretar febre, tremores manifestações alérgicas de pele e até instabilidade hemodinâmica. A rapamicina pode levar à anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia, hipertrigliceremia, deiscência de ferida operatória, edema periférico e doença pulmonar intersticial. Os anticorpos monoclonais anti-infócitos T, também podem causar febre, tremores, dor no peito, dispneia e rigidez. A manifestação de efeitos adversos é multifatorial, podendo ocorrer por hipersensibilidade, toxicidade ou idiosincrasia. Neste estudo não foram separadas reações por imunossupressores especificamente, no entanto, foram contempladas, quanto ao tipo de manifestação nos 14 diferentes tipos.

Quanto às rejeições, podem ser de vários tipos. A rejeição hiperaguda ou humoral ocorre minutos ou horas após o transplante, dependendo do tipo e concentração de anticorpos anti-HLA presentes na circulação. Rara no TH, caracteriza-se pela presença de um grande número de células polimorfonucleares (PMN) na vasculatura, mas ausentes no interstício, com intenso acúmulo de plaquetas e formação de microtrombos, levando à isquemia severa e necrose do enxerto. Os pacientes de maior risco, são os politransfundidos, as múltiparas e transplantados prévios. Uma vez que, não há terapêutica para sua interrupção, a conduta se restringe à prevenção pela escolha cuidadosa do doador e através da histocompatibilidade ABO e das provas cruzadas negativas¹⁵⁰. Neste estudo não houve relato de rejeição hiperaguda.

A rejeição aguda celular (RAC) é a forma mais comum de rejeição com incidência de 60%, podendo ocorrer em dias ou até semanas após o transplante. Caracteriza-se por uma reação aguda celular com presença de macrófagos e linfócitos T, no interstício do enxerto, com raros PMN. A lesão vascular característica é a necrose vascular com inflamação aguda. No caso do transplante ortotópico, os próprios leucócitos do enxerto, como linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, e células dendríticas, funcionam tanto como antígenos, quanto como células apresentadoras de antígenos, estimulando diretamente o sistema imune do receptor. A RAC é subdividida, segundo os “Critérios de Banff”¹⁵¹, pela extensão do infiltrado inflamatório, em: grau 1 ou leve; 2 ou moderada e 3 ou grave, quando transcende os espaços porta e região perivenular com necrose hepatocítica¹⁵². Pode ser evitada com o uso de um esquema imunossupressor regular, composto por duas ou três drogas em doses adequadas, levando em conta, peso corpóreo, comorbidades e monitoramento do nível sérico em exames periódicos. A primeira linha de drogas a ser usada são os corticoides (prednisolona e prednisona) em altas doses por dois ou três dias consecutivos e mantidos, posteriormente, por até seis meses, em doses progressivamente decrescentes.

A rejeição crônica ou aguda tardia, habitualmente, manifesta-se após três meses de transplante, com incidência de 10%³⁶. Caracteriza-se, por uma diminuição progressiva do lúmen vascular arterial, devido ao crescimento das células endoteliais. Acredita-se que seja decorrente de reatividade humoral e celular, a antígenos menores de histocompatibilidade, como o sistema endotelial monocitário, que provoquem lesões leves no endotélio, seguidas de reparo ou decorrentes da liberação de interleucina-1 pelos monócitos e de fatores de

crescimento pelas plaquetas. Inicialmente assintomática ou indistinguível da rejeição aguda, gradativamente, encontra-se, presença de infiltrado linfocitário, espessamento fibroso da íntima arterial e redução da luz vascular progressiva, evoluindo para isquemia e perda da função do órgão, com necessidade de retransplante¹⁵². As alterações enzimáticas e a leucocitose com eosinofilia são suspeitas de rejeição, embora não haja consenso de sua magnitude, nem sejam alterações patognomônicas. Uma vez descartadas outras causas de alteração funcional do enxerto, tais como, causas vasculares, biliares e infecciosas, recomenda-se a realização de uma biópsia hepática, a fim de se obter certeza diagnóstica, grau de gravidade e implementação de tratamento adequado precocemente¹⁵³.

Neste estudo, o grupo ACH teve menos rejeições, nos quatro períodos analisados, quando comparado ao BCH. Em transplante renal, este assunto fora estudado, anteriormente. Há contudo, poucas evidências de que transfusão de CH esteja relacionada com menor taxa de rejeição renal, mesmo quando realizada no período pré-operatório, o que aumentaria a sensibilização ao sistema HLA. Em uma revisão, publicada em 2012, sobre o impacto da transfusão de HC na rejeição de enxertos renais, foi inconclusivo se houve efeito positivo, nulo ou negativo sobre taxa de rejeição até 30 dias e até 1 ano pós-transplante, devido ao reduzido número de trabalhos analisados¹⁵⁴. Na área de TH, não há evidência clínica de correlação entre maior volume transfusional e menor número de episódios ou menor gravidade de rejeição em humanos, tendo sido sugerido um mecanismo de imunomodulação, em trabalho experimental¹⁵⁵.

Quanto às complicações neoplásicas, a mais prevalente é a PTLD, uma linfoproliferação exacerbada onde 85% dos casos, se originam de linfócito B e

80% dos casos estão relacionados ao EBV. Dos 15% que se originam em linfócitos T, apenas 30%, estão relacionados ao EBV. Varia desde uma hiperplasia policlonal reacional até um linfoma de alto grau com proliferação monoclonal e manifestações extra-nodais. Os imunossupressores diminuem o número e o efeito da resposta específica contra o EBV dos linfócitos citotóxicos. Os casos de *post-transplant lymphoproliferative disorders* (PTLD) não relacionados ao EBV, não tem seu mecanismo de ação conhecido e são de pior prognóstico. Os fatores de risco para desenvolver PTLD são idade menor ou igual a 18 anos, grau e tipo de imunossupressão, incompatibilidade de anticorpos anti-EBV, entre receptor EBV negativo e doador EBV positivo. A incidência de PTLD no TH adulto é de 2,8%, enquanto no pediátrico, é de até 15%¹⁵⁶. A mortalidade relacionada à PTLD é de até 50%. A frequência de complicações neoplásicas menores foi maior no grupo ACH, até 10 anos pós-TH, em comparação ao grupo BCH.

A transfusão de CH tem sido relacionada ao aumento do risco de recidiva de câncer, sendo estimado aumento do risco relativo de recidiva em 2,1 vezes, após transfusão de 3 unidades, em cirurgia de trato digestivo. A probabilidade de recidiva é maior quando o sangue é administrado no intraoperatório em relação ao pré e pós-operatório¹⁵⁷. Van de Vattering et al.¹⁵⁸ mostraram aumento da recidiva local de câncer colon-retal, no grupo de pacientes transfundidos. Dentre vários efeitos, a transfusão leva a alterações inflamatórias e imunomoduladoras que podem ser responsáveis pela recorrência da doença oncológica¹⁵⁷.

Os fatores de risco transfusionais intraoperatórios, no TH, referem-se à presença de hipertensão portal e formação de uma rica circulação colateral, à

circulação hiperdinâmica e à resposta alterada à expansão volêmica com circulação esplâncnica aumentada, em detrimento da circulação sistêmica. Referem-se ainda, ao porte cirúrgico e às notórias alterações pré-existentes na hemostasia primária destes pacientes, porém, agravadas pelo procedimento anestésico-cirúrgico, por hemodiluição, por compressão, pela presença de adesões cicatriciais abdominais prévias, presença de trombose venosa de porta (TVPo), inexperiência da equipe cirúrgica e duração prolongada do procedimento⁹¹.

A determinação de fatores de risco independentes para transfusão de CH perioperatório, neste estudo, identificou quatro fatores inversamente relacionados, o ZP/E, a depuração de creatinina estimada, o sódio e a hemoglobina pré-operatórios; e dois fatores diretamente relacionados, o PELD e a RPIPP.

A dosagem de Hb pré-operatória, demonstrou ser um importante fator preditor de transfusão intraoperatório, em vários estudos de TH adultos e pediátricos^{92, 159-161}, o que foi corroborado por este estudo, onde o maior volume de transfusão de HC ocorreu no período intraoperatório.

Curiosamente, as variáveis encontradas em outros estudos de THP, como peso inferior a 10 kg¹⁶², menor idade^{163,164}, os níveis pré-operatórios elevados de RNI¹⁶⁵ e reduzidos de plaquetas^{166,167} e fibrinogênio^{88, 159} e o antecedente de cirurgia de Kasai¹¹⁷, não se mostraram como fatores independentes de risco para transfusão de CH perioperatório, neste estudo. Deve ser lembrado, todavia, que a relação do z-escore se mostrou significativa quando correlacionou peso e estatura (ZP/E) para a mesma idade, nos grupos de maior e menor volume transfusional.

O valor do sódio pré-operatório e o tamanho do enxerto¹⁴⁶ foram relatados anteriormente como fatores de risco independentes de sobrevida do enxerto. Neste estudo, o sódio pré-operatório e a razão peso do implante para peso do paciente foram identificados como fatores de risco independentes de transfusão de CH perioperatório. No entanto, um maior volume de CH perioperatório (>27,5 mL/kg), por sua vez, implicou em uma menor sobrevida do enxerto e do paciente, em todos os períodos analisados.

O conceito de hemorragia maciça em crianças é variável, podendo ser definido, como a perda de 100% da volemia em 24 horas, de 50% da volemia em 3 horas ou de 10% da volemia por minuto¹⁶⁸. Consequentemente, o conceito de transfusão maciça é mutável, pois é embasado no cálculo da volemia que, por sua vez, depende da faixa etária e do peso do paciente¹⁶⁸.

Em 2013, Huang et al.¹⁶⁵ publicaram um estudo, envolvendo 198 pacientes pediátricos, procurando identificar, fatores de risco preditores, da necessidade de transfusão maciça, durante o THP com doador vivo. O conceito de transfusão maciça utilizado foi a administração de volume total de HC superior a uma volemia do paciente. Os pacientes que mais necessitaram de hemotransfusão foram os de menor idade, menor peso e com RNI mais prolongado. O único fator preditivo de risco independente identificado para transfusão maciça, naquele estudo, foi o valor de RNI. Para elevação de cada 0,1 unidade, do valor do RNI, foi constatado um aumento de risco de ocorrência de transfusão maciça de 1,083 vezes.

Em recente publicação, realizada por Jin et al.¹⁶⁶, envolvendo 249 THP, realizados em um único centro, durante 20 anos consecutivos, com doadores vivos e falecidos, os autores estudaram fatores de risco relacionados à

transusão maciça. Esta, foi arbitrariamente definida, como a administração de volume de CH $\geq 100\%$ do total da volemia, considerada como 70 mL/kg para todos os pacientes, de 3 meses a 17 anos de idade. Não houve diferença significativa na sobrevida de 6 meses pós-TH, entre o grupo que recebeu transusão maciça, quando comparado ao que não recebeu. Os fatores de risco pré-operatórios independentes de transusão maciça encontrados foram a leucocitose, a plaquetopenia e o doador falecido.

A predição do risco de transusão, antes da cirurgia, é um passo crítico para a otimização da terapêutica transfusional e o gerenciamento adequado do uso de HC, recursos preciosos e cada vez mais escassos em nosso meio. Todavia, este é um assunto polêmico, uma vez que envolve estratégias específicas que podem variar de acordo com as características individuais de cada serviço, como: perfil do paciente, técnicas cirúrgicas e anestésicas, diferentes gatilhos transfusionais institucionais, infraestrutura e aparato tecnológico, grau de experiência e colaboração entre as equipes envolvidas. A adoção de valores de referência que sejam efetivos em um centro, podem falhar completamente em outro, conforme a diversidade destas características¹⁶⁹.

Foi evidenciado neste estudo, uma forte associação entre volume transfusional e maior frequência e maior gravidade das complicações pós-operatórias, em geral. Os pacientes que receberam maior volume transfusional tiveram menor taxa de extubação, períodos de intubação mais prolongados, maior taxa de reoperações, tempo de internação em UTI e hospitalar maiores, número mais elevado de complicações maiores totais e por paciente, uma maior variabilidade de complicações, além de uma mortalidade maior no pós-operatório precoce, até 30 dias, e em todos os períodos do pós-operatório

tardio, até 1 ano, 5 anos e 10 anos. Estes achados são contundentes com estudos pregressos de correlação entre transfusão de HC e complicações pós-operatórias e de identificação de fatores de risco para mortalidade^{94, 106, 117, 166}.

Ramos et al.⁹², em 2003, realizaram estudo prospectivo com 122 TH adultos, no qual se demonstrou que a transfusão intraoperatória de 3 ou mais unidades de CH, prolongou o tempo de internação hospitalar. As variáveis de risco de mortalidade incluídas na análise multivariada foram o escore de Child-Turcotte-Pugg (CTP), o estado físico segundo a classificação UNOS (*United Network for Organ Sharing*)¹⁷⁰ e a transfusão de 6 ou mais unidades de CH, sendo que, apenas a última, foi o único fator preditor de mortalidade.

Boyd et al.⁵⁶, em 2007, avaliando 209 TH adultos, encontraram três fatores independentes associados a mortalidade: número de CH transfundidos no intraoperatório, presença de anticorpos por aloimunização, por transfusão prévia ou gestação, e esquema de imunossupressão com duas ou mais drogas distintas.

De Boer et al.⁹¹, em 2008, avaliando 433 TH adultos, identificaram três fatores de risco independentes, para sobrevida do enxerto hepático, após 1 ano de TH: diagnóstico de base, número de unidades de CH e de CP transfundidas. Além disso, identificaram quatro fatores de risco independentes para sobrevida do enxerto, após 5 anos de TH: número de unidades de CH e de CP transfundidas, tempo de isquemia fria e época de realização do transplante, relacionada à experiência da equipe.

Boin et al.¹⁷¹, em 2008, realizaram um estudo tipo coorte, onde analisaram 232 TH em adultos, que tiveram transfusão maciça no intraoperatório. O grupo de pacientes que recebeu maior volume transfusional (≥ 6 unidades de CH) apresentou escore de CTP, de MELD, peso corpóreo, tempo cirúrgico e de

isquemia quente superiores, em relação ao grupo que recebeu menor volume transfusional (< 6 unidades de CH). Foram identificados dois fatores de risco independentes de mortalidade: o nível de sódio sérico e a idade do doador.

Pereboom et al.¹⁰⁷, em 2009, avaliaram os efeitos do uso de HC em 148 TH adultos, na sobrevida de 90 dias e de 1 ano. Houve redução significativa da sobrevida de pacientes e enxertos, com o uso de CP, comparado ao grupo que não utilizou plaquetas. Houve uma incidência maior de TRALI, relacionada ao uso de CRIO e de PFC, em relação ao uso exclusivo de CH. As alterações inflamatórias causadas pelos HC são agravadas pela lesão de isquemia e reperfusão do enxerto. Ocorre liberação de debris celulares e endotoxinas do enxerto isquêmico, com aumento de permeabilidade vascular pulmonar, ligação de anticorpos de leucócitos citotóxicos, microagregação plaquetária e ativação do sistema complemento com deflagração de resposta inflamatória¹⁷². Nestes pacientes, foi observada menor sobrevida, pois houve maior incidência de falência respiratória com enxertos funcionantes.

Lopéz Santamaría et al.¹⁰⁶, em 2005, estudaram fatores prognósticos que interferem na sobrevida do enxerto hepático em 292 THP com doador falecido, realizados em 234 crianças, durante um período de 15 anos e, apesar de encontrarem 11 variáveis na análise univariada, como, z-escore de peso para estatura (ZP/E), necessidade de retransplante, transfusão intra-operatória de CH, de CP, peso do doador inferior a 10 kg; na análise multivariada, identificaram apenas quatro variáveis independentes: idade inferior a 3 anos, classificação de UNOS, o momento do procedimento cirúrgico, relacionada à curva de aprendizado e ganho de proficiência da equipe e o diagnóstico de base (cirrose autoimune ou criptogenética).

Já Nacoti et al.⁹⁴, em 2012, realizaram um estudo tipo coorte com 243 pacientes submetidos a THP com doador falecido, no qual foi avaliada a associação entre transfusão e sobrevida de enxertos e pacientes. O risco de morte dos pacientes que receberam, no intraoperatório, três ou mais unidades de CH foi 3,15 vezes maior e os que receberam três ou mais unidades de PFC foi 3,35 vezes maior, quando comparados aos que receberam uma ou nenhuma unidade, do HC respectivo.

Neste estudo, identificou-se dois fatores independentes de risco de mortalidade, que foram a DCr estimada no pré-operatório e um volume transfucional de CH > 27,5 mL/kg, no período perioperatório. A fórmula de Schwartz simplificada utilizada, pode superestimar valores pelas baixas dosagens de creatinina sérica, habitualmente vistas em pacientes muito desnutridos pela hepatopatia crônica, podendo justificar seu menor impacto como um fator de risco independente de mortalidade, uma vez que não foi mensurado em urina de 24 h, no pré-operatório. Já a transfusão de CH, foi forte fator de risco independente de mortalidade, fato concordante com outros estudos realizados em TH adulto^{92, 146} e pediátrico^{173, 174}.

A sobrevida global dos pacientes ao longo de 1 ano, 5 anos e 10 anos pós-TH foi, respectivamente, de 87,1%; 81,5% e 80,3% e a sobrevida global dos enxertos foi, respectivamente, de 87,1%; 77,7% e 75,6%, valores compatíveis com resultados obtidos em outros grandes centros^{33, 37}. A análise comparativa entre as curvas de sobrevida de pacientes e enxertos, demonstrou uma menor sobrevida de ambos ao longo de 1, 5 e 10 anos no grupo ACH, em comparação ao grupo BCH, confirmando relatos prévios de que a transfusão de CH aumenta o número de complicações pós-operatórias, bem como, abrevia a sobrevida de pacientes e enxertos^{92, 93, 146, 147, 175}.

O THP deixou de ser medida heróica para se destacar como tratamento de eleição de um crescente de pacientes com doença hepática terminal. Este cenário inclui, não somente, redução de complicações de longo prazo e da recorrência da patologia de base, mas melhorias na qualidade de vida, bem como, a inserção social destas crianças e adolescentes, tornando-se um desafio à sociedade moderna.

As limitações deste estudo foram, o fato de ser retrospectivo, os dados referentes às complicações e à sobrevida terem sido avaliados, desde o início da implantação do programa de TH, envolvendo uma curva de aprendizado, a qual pode ter influenciado os resultados.

Este estudo, que incluiu 240 crianças pequenas, evidenciou associação de transfusão de CH com aumento das complicações de ordem infecciosa, cardiovascular, respiratória, neoplásica e de sangramento, e redução de complicações por alergia e rejeição. Os seus resultados reforçam a necessidade da adoção de medidas que possibilitem restringir o uso de CH neste grupo de pacientes, o que parece apresentar um efeito imunomodulatório persistente a longo prazo, merecendo maior elucidação em novos estudos. Deve-se dar atenção especial, no pré-operatório, à otimização da relação peso/estatura da criança e da função renal, ao tratamento das condições com impacto no PELD, no sódio e na anemia e, no intraoperatório, avaliar criteriosamente a relação do peso do implante para o peso do paciente. Outros estudos se fazem necessários no transplante hepático intervivos pediátrico para complementar os resultados deste trabalho, visando a diminuição da morbimortalidade que ainda acompanha este procedimento complexo que envolve crianças e um doador vivo saudável.

6 CONCLUSÕES

- 1 - Pacientes que receberam maior volume de concentrado de hemácias no período perioperatório do transplante hepático pediátrico (THP) com doador vivo apresentaram maior incidência e maior gravidade de complicações pós-operatórias e menor sobrevida precoce e tardia, tanto do enxerto quanto dos pacientes.

- 2 - O z-escore de peso para altura, o escore de gravidade PELD, a depuração de creatinina, os níveis pré-operatórios de sódio e de hemoglobina e a relação do peso do implante para o peso do paciente foram indicadores independentes do risco de transfusão de concentrado de hemácias no período perioperatório do THP com doador vivo.

7 ANEXOS

Anexo A. Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do AC Camargo Cancer Center (HACC)

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE-HOSPITAL DO CÂNCER A C CAMARGO

PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo da Influência da Transfusão de Hemocomponentes nas Complicações e Sobrevida de Crianças Submetidas ao Transplante Hepático com Doador Vivo

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 1

CAAE: 04367612.3.0000.0065

Pesquisador: Joel Avancini Rocha Filho

Instituição: Fundação Faculdade de Medicina - ICESP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP Elaborado pela Instituição Coparticipante

Número do Parecer: 103.402

Data da Relatoria: 11/09/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de prontuários de pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático entre 2001 e 2010.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário deste estudo é avaliar o impacto da transfusão de hemocomponentes no período perioperatório do transplante hepático infantil com doador vivo sobre as complicações precoces e tardias. Como objetivos secundários pretende avaliar a sobrevida do enxerto e do paciente transplantado ao final de 1 e 5 anos; avaliar os fatores preditores da transfusão perioperatória no transplante hepático infantil com doador vivo; e ainda, avaliar o impacto da transfusão de hemocomponentes na imunossupressão destes pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos uma vez que se trata de um estudo retrospectivo com análise de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo. Serão analisados 254 pacientes com diagnóstico de doença hepatopática crônica e peso menor ou igual a 20 kg, submetidos a transplante hepático com doador vivo, realizados no Hospital A.C. Camargo, no período de maio de 2001 a dezembro de 2011.

Os pacientes serão alocados em 3 grupos de acordo com o volume total de hemocomponentes transfundidos no período de 24 horas antes do transplante até 48 horas após o final da anestesia: grupo 1, pacientes não transfundidos; grupo 2, pacientes que receberam até 20 ml/kg de hemocomponentes (CH, PFC, CPP e CRP); e grupo 3, pacientes que receberam mais do que 20 ml/kg de hemocomponentes.

Serão coletadas variáveis demográficas, dados do procedimento cirúrgico e do período peri-operatório bem como da evolução clínica e desfecho de 1 e 5 anos de sobrevida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de maneira adequada.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

UF: SP

Município:

Telefone: (111)189-5020

CEP: 01.509-900

Fax: (111)189-5020

E-mail: cep_hcancer@hcancer.org.br; lp-kowalski@uol.com.br

Anexo A. Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do AC Camargo
Cancer Center (HACC) (continuação)

**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO**

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto bem estruturado, com objetivos claros e delineamento adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Análise da Comissão de Pesquisa (COPE): aprovado com sugestões.

Sugestão COPE: Em relação à análise estatística, é importante descrever os procedimentos para escolha das variáveis identificadas na análise univariada e que integrarão o modelo múltiplo (exemplo, $p < 0,20$?)

21 de Setembro de 2012

Assinado por:
Luiz Paulo Kowalski

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município:

Telefone: (11)189-5020

Fax: (11)189-5020

E-mail: cep_hcancer@hcancer.org.br; lp-kowalski@uol.com.br

Anexo B. Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **08/08/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **243/12** intitulado: **“ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES NAS COMPLICAÇÕES E SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO COM DOADOR VIVO”** apresentado pelo **Departamento de CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Joel Avancini Rocha Filho

Pesquisador (a) Executante: Karina Gordon

CEP-FMUSP, 09 de Agosto de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C. Carta de Anuência da realização do estudo em questão do
Chefe do Departamento de Transplante do AC Camargo Cancer Center
(HACC)

São Paulo, 31 de maio de 2012.

Ao
Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CEP- FMUSP

Pela presente, a Fundação Antônio Prudente – Hospital A. C. Camargo manifesta sua anuência ao desenvolvimento do Projeto de Pesquisa intitulado “**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES NAS COMPLICAÇÕES E SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO COM DOADOR VIVO**” a ser desenvolvido pela pesquisadora executante **Karina Gordon** (como tese de doutorado) e orientado pelo pesquisador responsável **Joel Avancini Rocha Filho** da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Atenciosamente,

Dr Eduardo Antunes da Fonseca
Chefe do Depto de Transplante Hepático do HACCamargo

Anexo D. Apresentações do estudo em congressos nacionais e internacionais

1. *Blood Transfusion Increases the Risk of Portal Vein Thrombosis in Pediatric Living Donor Liver Transplantation*

Apresentação em português de estudo com resultados parciais em formato de aula expositiva em Fórum Internacional de Transplantes do Aparelho Digestivo - FITx de 12 a 14 de novembro de 2014. Evento no qual recebeu prêmio de 1º lugar como melhor trabalho.

2. *Blood Transfusion Increases the Risk of Portal Vein Thrombosis in Pediatric Living Donor Liver Transplantation*

Apresentação em inglês de estudo com resultados parciais em formato de pôster eletrônico durante o *Annual Meeting of the American Society of Anesthesiology (ASA)* de 11 a 15 de outubro de 2014.

Blood Transfusion Increases the Risk of Portal Vein Thrombosis in Pediatric Living Donor Liver Transplantation

Karina Gordon, Estela Regina Ramos Figueira, Joel Avancini Rocha Filho, Maria Jose Carvalho Carmona, Luiz Antonio Mondadori, Joao Seda Neto, Eduardo Henrique Giroud Joaquim, Eduardo Antunes da Fonseca, Jose Otavio Costa Auler Junior, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

Discipline of Anesthesiology and Discipline of Liver Transplantation of Hospital das Clinicas of University of São Paulo, Department of Anesthesiology of AC Camargo Hospital Cancer Center, São Paulo, Brazil.

Introduction: Despite surgical and anesthetic improvements occurred in the last decade, most patients submitted to liver transplantation still require blood transfusion. There is increasing evidence that perioperative blood products transfusion is associated with poor outcome for adult patients who underwent liver transplantation.

Objective: We aimed to evaluate the association of red blood cell transfusion with morbidity among pediatric living donor liver transplantation (LDLT) recipients.

Methods: We retrospectively reviewed 111 pediatric LDLT performed in children weighing up to 20kg over a period of 5 years from AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. Fulminant hepatitis and retransplants were excluded. The volume of red blood cell (RBC) transfused from 24 hs preoperatively to 48 hs postoperatively was used to allocate patients into 2 groups: high-volume transfused patients (HTP) when RBC ≥ 20 mL/kg or low-volume transfused patients (LTP) when RBC < 20 mL/kg was administered. We analyzed age, sex, weight, height, diagnosis, Z-score, PELD score, previous history of bleeding and blood transfusion, preoperative hemoglobin (Hb), sodium (Na), creatinine (Cr), ionized calcium (iCa), INR, platelets, total serum protein (TP), operation and anesthesia times, graft dysfunction, surgical complications, length of ICU and hospital stay, 30-day, 1-year and 5-year survival.

Results: Fifty-three (48%) patients were female and 58 (52%) were male. The mean age was 17.47 ± 11.76 mo, mean weight, 9.13 ± 2.55 kg and mean height, 73.82 ± 10.02 cm. Etiologies were biliary atresia in 68% of cases, Choledochal cyst in 6%, cirrhosis in 11%, hepatoblastoma in 6%, metabolic disorders in 7% and other in 2%. Eighty-nine patients were allocated in the HTP group and 22 in the LTP group. The HTP group showed decreased age, weight and height, and increased PELD score compared to the LTP group. Also, the HTP group presented increased anesthesia and operation times, and length of ICU and hospital stay. The HTP group presented more episodes of bleeding and high-volume blood transfusion previously to the transplantation compared to the LTP group. The preoperative laboratory evaluation showed decreased Hb, Na and TP, and increased INR in the HTP compared to the LTP group (Table 1). In the postoperative period, the HTP group showed increased incidence of portal vein thrombosis compared to the LTP group (15.7% vs zero, $p = 0.047$) (Figure 1). There was no significant difference in sex, Z-score, etiology, preoperative Cr, iCa, platelets and survival between groups (Figure 2).

Conclusions: High-volume blood transfusion in pediatric LDLT was associated with prolonged ICU and hospital stay after transplantation. This group of patients also presented younger age, lower weight, higher PELD score and increased incidence of previous high-volume blood transfusion. Pediatric patients submitted to living donor liver transplantation are more likely to develop portal vein thrombosis if they are given large amounts of blood products.

Figure 1. Percentage of patients with and without posttransplantation portal vein thrombosis.

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves, high-volume transfused patients (HTP) vs. low-volume transfused patients (LTP).

Table 1. Characteristics of 111 patients submitted to pediatric living donor liver transplantation according to blood volume transfused in the perioperative period.

Variable	High-transfused group RBC ≥ 20 mL/kg	Low-transfused group RBC < 20 mL/kg	p-value
Number of patients	89	22	
Age (months)	16.07 $\pm$ 10.31	23.14 $\pm$ 15.43	$p = 0.045$
Women	46 (51.7%)	7 (31.8%)	NS
Weight (kg)	8.86 $\pm$ 2.39	10.24 $\pm$ 2.91	$p = 0.029$
Height (cm)	72.54 $\pm$ 9.20	79.02 $\pm$ 11.65	$p = 0.017$
Etiology			
Biliary atresia	62 (69.7%)	13 (59.1%)	NS
Choledochal cyst	7 (7.9%)	0 (0%)	NS
Cirrhosis	7 (7.9%)	5 (22.7%)	NS
Metabolic disorders	6 (6.7%)	2 (9.1%)	NS
Hepatoblastoma	5 (5.6%)	2 (9.1%)	NS
Other	2 (2.2%)	0 (0%)	NS
PELD score	15.77 $\pm$ 8.98	11.45 $\pm$ 8.81	$p = 0.005$
Previous bleeding	41 (46.1%)	4 (18.2%)	$p = 0.017$
Previous poltransfusion	42 (47.1%)	4 (18.2%)	$p = 0.008$
Hemoglobin (mg/dL) ^a	9.44 $\pm$ 1.35	10.49 $\pm$ 1.27	$p = 0.002$
Platelets (10^3 cells/mm ³) ^a	181.49 $\pm$ 115.88	218.87 $\pm$ 116.77	NS
INR ^a	1.46 $\pm$ 0.52	1.19 $\pm$ 0.24	$p = 0.005$
Sodium (mEq/L) ^a	135 $\pm$ 4.84	138 $\pm$ 2.43	$p = 0.003$
Creatinine (mg/dL) ^a	0.24 $\pm$ 0.16	0.29 $\pm$ 0.16	NS
Total serum proteins (g/dL) ^a	5.66 $\pm$ 1.42	7.0 $\pm$ 0.89	$p = 0.001$
Anesthesia time (min)	677 $\pm$ 171	564 $\pm$ 141	$p = 0.004$
Operation time (min)	560 $\pm$ 123	495 $\pm$ 93	$p = 0.002$
Length of ICU stay (days)	4.86 $\pm$ 10.44	2.48 $\pm$ 5.41	$p = 0.008$
Length of hospital stay (days)	20.51 $\pm$ 18.97	13.76 $\pm$ 8.44	$p = 0.002$
Incidence of portal vein thrombosis ^b	14 (15.7%)	0	$p = 0.047$
30 Days Survival ^b	85 (95.5%)	22 (100%)	NS
1 year Survival ^b	77 (86.5%)	21 (95.4%)	NS
5 year Survival ^b	70 (78.6%)	18 (81.8%)	NS

^aPreoperative laboratory examination. ^bPostoperative outcome.

3. **Blood Transfusion Is Risk Factor For Short-Term Postoperative Major Complications In Pediatric Living Donor Liver Transplantation**

Apresentação em inglês, realizada pela Profa.Dra. Estela Regina Ramos Figueira, de estudo com resultados parciais em formato de pôster eletrônico com apresentação oral longa, durante o *Annual Meeting of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA)* de 29 de março a 02 de abril de 2017.

LONG ORAL SESSION ABSTRACTS

LO 20 - BLOOD TRANSFUSION IS RISK FACTOR FOR SHORT-TERM POSTOPERATIVE MAJOR COMPLICATIONS IN PEDIATRIC LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION

J.A. Rocha-Filho, E.R.R. Figueira, K. Gordon, M.J.C. Carmona, E.H.G. Joaquim, L.A. Mondadori, J. Seda-Neto, E.A. Fonseca, J.O.C. Auler-Jr and L.A.C. D'Albuquerque

Hospital das Clinicas from University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Objective: Our aim was to evaluate if perioperative red blood cells (RBC) transfusion during pediatric living donor liver transplantation (PLDLT) increases postoperative complications and, if so, to investigate risk factors for transfusion. **Methods:** We retrospectively evaluated 240 children with up to 20 kg, who underwent elective PLDLT in one single center. Patients were divided according to grade of postoperative (30days) complications (modified Clavien-Dindo classification). In LCo (n=103), patients presented lower grade complications (0-IIIa), and in HCo group (n=137), major complications (IIIb-V). Cut-point of RBC transfusion volume (27.5 mL/kg) related to major complications was calculated with ROC curve and patients were evaluated according to volume of RBC transfusion in low transfusion (LRBC ≤ 27.5 mL/kg) and high transfusion (HRBC > 27.5 mL/kg) groups. **Results:** HCo group showed increased RBC, fresh frozen plasma, and platelets transfusion, preoperative bilirubin, intraoperative lactate, and ICU and hospital stay, and decreased height, weight, and age, preoperative glucose and sodium, perioperative hemoglobin, and albumin, compared to LCo group. Multiple logistic regression identified perioperative transfusion and height as significant variables. Pearson's coefficient analysis showed high RBC transfusion positive correlation with preoperative PELD, intraoperative crystalloid infusion and lactate, and graft-to-recipient-body-weight-ratio and negative correlation with height, weight, age and preoperative sodium and lactate.

Anexo E. Formulário de coleta de dados do doador**FOLHA DE COLETA DE DADOS – DOADOR**

NOME _____

RGH _____ SEXO M () F ()

DATA NASC ____/____/____ PESO ____ KG ALT ____ IMC ____

GRUPO SG ____ TRANSFUSÃO SIM () NÃO () GESTAÇÃO SIM () NÃO ()

CIRURGIA PRÉVIA _____

PARENTESCO SIM () NÃO () GRAU _____

DATA TX HEP ____/____/____ TIPO INTERVIVOS () CADÁVER ()

ANESTESIA INÍCIO ____ H ____ MIN TÉRMINO ____ H ____ MIN

CIRURGIA INÍCIO ____ H ____ MIN TÉRMINO ____ H ____ MIN

INTERNAÇÃO : UTI ENTRADA ____/____/____ SAÍDA ____/____/____ DIAS ____

HOSPITALAR ENTRADA ____/____/____ SAÍDA ____/____/____ DIAS ____

ASA ____ COMORBIDADES _____

PRÉ -TX Hb: ____/Htc: ____ Na: ____ K: ____ U: ____/Cr: ____ GLI: ____

PÓS -TX Hb: ____/Htc: ____ Na: ____ K: ____ U: ____/Cr: ____ GLI: ____

TIPO DE ENXERTO _____ PESO DO ENXERTO: _____ g

SOLUÇÃO DE PRESERVAÇÃO: _____

COMPLICAÇÕES _____

EXTUBAÇÃO EM SO SIM () NÃO () A. GERAL () PERI CONT () PCA EV ()

OBSERVAÇÕES: _____

Anexo F. Formulário de coleta de dados do receptor

FOLHA DE COLETA DE DADOS – RECEPTOR

PRÉ-OPERATÓRIO

NOME _____

RGH _____ SEXO M () F ()

DATA NASC ____/____/____ ALT ____ CM, PESO ____ G
IMC ____ GSg* ____ PELD* ____ CHILD A () B () C () TRANSFUSÃO (ATÉ 24 H
ANTES) _____

ETIOLOGIA _____
CIR. KASAI SIM () NÃO ()

COMORBIDADES _____

ASCITE SIM () NÃO () DATA ____/____/____

H. PORTAL SIM () NÃO () DATA ____/____/____

HEMORRAGIA DIGESTIVA SIM () NÃO () DATA ____/____/____

EDA SIM () NÃO () DATA ____/____/____
DATA ____/____/____
DATA ____/____/____

ENCEFALOPATIA SIM () NÃO () DATA ____/____/____

ICTERÍCIA SIM () NÃO () DATA ____/____/____

COLANGITE SIM () NÃO () DATA ____/____/____

SÍND HEPATOPULMONAR SIM () NÃO () DATA ____/____/____

SÍND HEPATORRENAL SIM () NÃO () DATA ____/____/____

SÍND PORTOPULMONAR SIM () NÃO () DATA ____/____/____

OUTROS(CMV, E.B, HERPES, etc) SIM () NÃO () DATA ____/____/____

DATA TX ____/____/____ DATA EXAMES ____/____/____

Hb* ____ Htc ____ PQT ____ TAP ____ %INR* ____ TTPA ____ REL ____ FIBRIN ____

LEUCO ____ Na* ____ K ____ Gli ____ Mg ____ Cai ____ U ____ C* ____ LACTATO ____ PCR ____
____ALB ____PT ____TGO ____TGP ____FA ____GGT ____BT* ____BD ____BI ____

FOLHA DE COLETA DE DADOS – RECEPTOR

INTRAOPERATÓRIO

ANESTESIA: INÍCIO ____H ____MIN
TÉRMINO ____H ____MIN

CIRURGIA: INÍCIO ____H ____MIN
TÉRMINO ____H ____MIN

MEDICAÇÃO PRÉ -
TRANSPLANTE

DNPM

NUTRIÇÃO

ECO _____

PARTO

NORMAL ()

CESÁREA ()

PREMATURO ()

GEMELAR ()

OBSERVAÇÕES _____

CLAMPEAMENTO DOADOR: ____H____MIN

CLAMPEAMENTO RECEPTOR: ____H____MIN

INÍCIO DAS ANASTOMOSES: ____H____MIN

TÉRMINO DAS ANASTOMOSES E REPERFUSÃO: ____H____MIN

TEMPO ISQUEMIA FRIA: INÍCIO ____H____MIN TÉRMINO ____H____MIN

TEMPO ISQUEMIA QUENTE: INÍCIO ____H____MIN TÉRMINO ____H____MIN

PESO EXPLANTE ____ G IMPLANTE ____ G DIURESE ____ ML

VOL CRIATALOIDE ____ ML COLÓIDE ____ ML HEMOCOMPONENTES ____

DROGAS NORA () ADR () EFED () DOPA () DOBUTA ()

ANTIBIOTICOPROFILAXIA/TERAPIA: AMPICILINA () CEFTRIAXONE () CEFOTAXIMA () CEFTAZIDIME () FLUCONAZOL ()
GANCICLOVIR () BACTRIM () ACICLOVIR ()

OUTROS _____

HEPARINA ____ APRO ____ IPSILON ____ MANITOL ____ FUROSEMIDA ____

INTERCORRÊNCIAS: _____

FOLHA DE COLETA DE DADOS- INTRAOPERATÓRIO

EXAMES LABORATORIAIS

FASE 1- PRIMEIRA

Hb ____ Htc ____ PLQ ____ TAP ____ %INR ____ TTPA ____ REL ____ FIBRIN ____

Na ____ K ____ Mg ____ Cai ____ Cl ____ P ____ Gli ____ Lactato ____ Alb ____ PT ____

Gasol Arterial pH ____ pCO₂ ____ pO₂ ____ BE ____ HCO₃ ____ CO₂T ____ satO₂ ____Gasol Venosa pH ____ pCO₂ ____ pO₂ ____ BE ____ HCO₃ ____ CO₂T ____ satO₂ ____

FASE 1- SEGUNDA

Hb ____ Htc ____ PLQ ____ TAP ____ %INR ____ TTPA ____ REL ____ FIBRIN ____

Na ____ K ____ Mg ____ Cai ____ Cl ____ P ____ Gli ____ Lactato ____ Alb ____ PT ____

Gasol Arterial pH ____ pCO₂ ____ pO₂ ____ BE ____ HCO₃ ____ CO₂T ____ satO₂ ____Gasol Venosa pH ____ pCO₂ ____ pO₂ ____ BE ____ HCO₃ ____ CO₂T ____ satO₂ ____

FOLHA DE COLETA DE DADOS- INTRAOPERATÓRIO

FASE 2

Hb____Htc____PLQ____TAP____%INR____TTPA____REL____FIBRIN____

Na____K____Mg____Cai____Cl____P____Gli____Lactato____Alb____PT____

GasO Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

GasO Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

FASE 3 - PRIMEIRA

Hb____Htc____PLQ____TAP____% INR____TTPA____REL____FIBRIN____

Na____K____Mg____Cai____Cl____P____Gli____Dextro____Lactato____Alb____PT____

GasO Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

GasO Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

FASE 3 - ÚLTIMA

Hb____Htc____PLQ____TAP____% INR____TTPA____REL____FIBRIN____

Na____K____Mg____Cai____Cl____P____Gli____Dextro____Lactato____Alb____PT____

GasO Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

GasO Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satO2____

EXTUBAÇÃO EM SO

SIM ()

NÃO()

OBSERVAÇÕES

FOLHA DE COLETA DE DADOS

PÓS-OPERATÓRIO – EXS LABORATORIAIS

ENTRADA DE UTI (POI)

PESO DE ENTRADA_____

Hb____Htc____Leuco____PLQ____Na____K____Gli____U____C____

Cai____Cl____Mg____P____TAP____% INR____TTPA____REL____FIBRIN____FA____

Lactato____PCR____Alb____PT____TGO____TGP____BT____BD____BI____GGT____

GasO Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____sataO2____

GasO Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satvO2____

1º PO

Hb____Htc____Leuco____PLQ____Na____K____Gli____U____C____
 Cai____Cl____Mg____P____TAP____% INR____TTPA____REL____FIBRIN____FA____
 Lactato____PCR____Alb____PT____TGO____TGP____BT____BD____BI____GGT____
Gasol Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____sataO2____
Gasol Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satvO2____

ALTA DA UTI

Hb____Htc____Leuco____PLQ____Na____K____Gli____U____C____
 Cai____Cl____Mg____P____TAP____% INR____TTPA____REL____FIBRIN____FA____
 Lactato____PCR____Alb____PT____TGO____TGP____BT____BD____BI____GGT____
Gasol Arterial pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____sataO2____
Gasol Venosa pH____pCO2____pO2____BE____HCO3____CO2T____satvO2____

PÓS-OPERATÓRIA - COMPLICAÇÕES

DATA

SANGRAMENTO SIM() NÃO() ____/____/____
 TRANSFUSÃO ATÉ 48 H PÓS CHDI____PFC____CPP____CRIO____
 TRALI SIM() NÃO() ____/____/____
 ICC SIM() NÃO() ____/____/____
 OLIGÚRIA SIM() NÃO() ____/____/____
 I.RENAL SIM() NÃO() ____/____/____
 REINTUBAÇÃO SIM() NÃO() ____/____/____
 BRONCOESPASMO SIM() NÃO() ____/____/____
 ASPIRAÇÃO SIM() NÃO() ____/____/____
 IOT PROLONGADA SIM() NÃO() ____/____/____
 INFECÇÃO SIM() NÃO() BACTÉRIA() FUNGO() VÍRUS()
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____
 SÍTIO____AG. ETIOLÓGICO_____/____/____

OBSERVAÇÕES_____

DIARRÉIA	SIM()	NÃO()	__/__/__
DISF. PRIMÁRIA	SIM()	NÃO()	__/__/__
REJEIÇÃO AGUDA	SIM()	NÃO()	__/__/__
REJ. CRÔNICA	SIM()	NÃO()	__/__/__
FÍSTULA BILIAR	SIM()	NÃO()	__/__/__
ESTENOSE BILIAR	SIM()	NÃO()	__/__/__
TROMBOSE A. HEP	SIM()	NÃO()	__/__/__
TROMBOSE V.PORTA	SIM()	NÃO()	__/__/__
REOPERAÇÃO	SIM()	NÃO()	__/__/__

NEOPLASIAS	SIM()	NÃO()	__/__/__
------------	--------	--------	----------

OUTRAS	SIM()	NÃO()	__/__/__
--------	--------	--------	----------

TEMPO DE UTI	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
--------------	------------------	----------------

TEMPO DE ENFERMARIA	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
---------------------	------------------	----------------

METILPREDNISOLONA()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
--------------------------------	------------------	----------------

PREDNISONA ()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
--------------------------	------------------	----------------

CICLOSPORINA ()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
----------------------------	------------------	----------------

TACROLIMUS ()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
--------------------------	------------------	----------------

MICOFENOLATO ()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
----------------------------	------------------	----------------

OUTROS ()DOSE _____	ENTRADA __/__/__	SAÍDA __/__/__
----------------------	------------------	----------------

OBSERVAÇÕES _____

ÓBITO	SIM()	DATA __/__/__	NÃO()
-------	--------	---------------	--------

CAUSA _____

ÚLTIMA CONSULTA	DATA __/__/__
-----------------	---------------

OBSERVAÇÕES _____

ENDEREÇO _____

TELEFONE () _____

CELULAR () _____

Anexo G. Análise univariada dos grupos de complicações menores (ausentes ou grau I-IIIa) e maiores (grau IIIb-V)

Complicações	Cme (menores)						Cma(maiores)						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
I Rx (d)	109	174,0	632,9	461,0	2131,0	439,6	131	136,0	512,4	316,0	3046,0	497,0	240	136,0	567,13	372,0	3046,0	474,66	,000
P Rx (g)	109	5000,0	9661,4	9140,0	18100,0	2913,8	131	4850,0	8611,3	7650,0	20000,0	3085,4	240	4850,0	9088,22	8072,5	20000,0	3047,85	,000
P Rx(kg)	109	5,0	9,6	9,1	18,1	3,0	131	4,9	8,6	7,7	20,0	3,1	240	4,9	9,06	8,1	20,0	3,07	,001
E Rx (cm)	109	60,0	76,6	74,0	112,0	11,5	131	54,0	71,9	68,0	120,0	11,2	240	54,0	73,97	70,0	120,0	11,55	,000
Zscore P/I	109	-4,580	-1,3	-1,230	1,930	1,2	131	-4,530	-1,5	-1,380	2,210	1,3	230	-4,6	-1,41	-1,3	2,2	1,28	,105
Zscore E/I	109	-3,220	-0,3	-0,160	2,300	1,2	131	-6,020	-0,5	-0,365	3,710	1,5	230	-6,020	-0,39	-0,260	3,710	1,35	0,306
Zscore P/E	106	-5,600	-2,0	-1,695	0,430	1,4	124	-7,090	-2,1	-2,080	1,380	1,5	230	-7,090	-2,10	-1,950	1,380	1,45	0,313
ZBMI (IMC)	109	-3,140	0,0	0,080	2,640	1,1	131	-3,320	-0,2	-0,2	3,9	1,4	240	-3,320	-0,14	-0,060	3,940	1,28	0,330
IMC	109	12,6	16,2	16,3	19,6	1,5	131	12,6	16,3	16,4	22,5	1,8	240	12,6	16,25	16,3	22,5	1,66	,777
PELD_Pré	96	1,0	16,2	15,5	34,0	7,0	129	1,0	17,8	17,0	45,0	8,2	225	1,0	17,07	16,0	45,0	7,69	,140
No.HDA_Pré (hemorragia)	103	0,0	0,7	0,0	5,0	1,2	129	0,0	0,8	0,0	9,0	1,4	232	0,0	0,73	0,0	9,0	1,30	,507
DV Kasai_Pré	45	45,0	110,2	101,0	365,0	54,6	59	49,0	99,7	93,0	181,0	29,5	104	45,0	104,25	98,0	365,0	42,28	,555
No.Inf 30d_Pré	109	0,0	0,4	0,0	3,0	0,6	131	0,0	0,6	0,0	4,0	0,7	240	0,0	0,47	0,0	4,0	0,68	,081
TA_IOP (anestesia)	100	1,2	10,3	10,0	19,4	2,0	122	6,8	10,4	10,2	16,0	1,7	222	1,2	10,33	10,1	19,4	1,84	,791
TC_IOP (cirurgia)	100	5,3	8,6	8,5	17,6	1,8	122	5,5	8,6	8,3	14,6	1,7	222	5,3	8,61	8,5	17,6	1,77	,810
TIT_IOP (isquemia total)	92	55,0	101,6	91,0	270,0	37,4	119	50,0	105,4	90,0	505,0	56,6	211	50,0	103,72	90,0	505,0	49,08	,619
TIF_IOP(fria)	88	10,0	56,5	43,5	225,0	39,6	111	5,0	64,9	47,0	445,0	54,8	199	5,0	61,21	45,0	445,0	48,72	,298
TIQ_IOP(quente)	93	22,0	45,0	45,0	80,0	12,7	119	20,0	40,7	40,0	80,0	11,2	212	20,0	42,59	40,0	80,0	12,05	,012
Diurese_IOP	80	108	522,8	495	1950	329,3	110	110	480,2	425	1635	292,3	190	108	498,13	438	1950	308,33	,573
Criataloide_IOP	84	550,00	1898,0	1865,00	5100,00	810,0	115	500,00	1923,2	1850,00	4600,00	832,1	199	500,00	1912,59	1865,00	5100,00	820,89	,949
Colóide_IOP	85	50,00	358,4	300,00	1350,00	241,7	114	100,00	335,0	300,00	1300,00	193,8	199	50,00	345,02	300,00	1350,00	215,29	,755
Diurese_IOP ind	80	10,4	54,6	46,7	210	34,3	110	15,9	55,9	48,2	186	33,5	180	10	55,43	48	210	32,72	,627
Criataloide _IOP ind	86	80,4	199,7	194,6	523,5	83,1	113	65,4	237,0	209,4	614,6	104,0	180	65,4	220,86	201,5	614,6	96,95	,015
Colóide _IOP ind	85	5,7	39,1	33,3	112,5	23,4	114	8,9	39,9	36,3	104	22,5	192	5,7	39,50	35,4	112,5	20,69	,385
Peso Implante_IOP	109	155	300,7	300	468	60,6	131	120	289,0	290	520	68,9	239	120	294,26	300	520	65,42	,159
RPI/PP (%)	109	1,5	3,3	3,3	6,8	1,1	131	0,9	3,7	3,5	7,2	1,2	239	0,90	3,5	3,5	7,2	1,20	,035
Crio_Pré	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,00	0,0	0,0	0,00	1,000
PFC_Pré	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,00	0,0	0,0	0,00	1,000
Plaqa_Pré	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,00	0,0	0,0	0,00	1,000

(continua)

Anexo G. Análise univariada dos grupos de complicações menores (ausentes ou grau I-IIIa) e maiores (grau IIIb-V) (continuação)

Complicações	Cme (menores)						Cma(maiores)						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
CHDI_IOP	109	0,0	213,9	200,0	903,0	163,5	131	0,0	289,0	218,0	1636,0	243,6	240	0,0	255,53	201,0	1636,0	214,53	,002
Crio_IOP	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,5	0,0	70,0	6,1	240	0,0	0,29	0,0	70,0	4,52	,370
PFC_IOP	109	0,0	1,7	0,0	180,0	17,4	131	0,0	14,3	0,0	458,0	62,8	240	0,0	8,67	0,0	458,0	48,47	,025
Plaq_IOP	109	0,0	0,6	0,0	64,0	6,2	131	0,0	4,6	0,0	272,0	26,3	240	0,0	2,84	0,0	272,0	20,08	,064
CHDI_Pós (ate 48h)	109	0,0	44,7	0,0	410,0	86,0	131	0,0	74,7	0,0	1008,0	129,7	240	0,0	61,32	0,0	1008,0	113,13	,031
Crio_Pós	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,8	0,0	108,0	9,4	240	0,0	0,45	0,0	108,0	6,97	,370
PFC_Pós	109	0,0	1,4	0,0	150,0	14,5	131	0,0	11,5	0,0	494,0	55,3	240	0,0	7,01	0,0	494,0	42,55	,025
Plaq_Pós	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	4,4	0,0	307,0	30,5	240	0,0	2,42	0,0	307,0	22,79	,071
CHDI_Per (pre+intra+pos)	109	0,0	269,1	239,0	1035,0	196,1	131	0,0	366,7	300,0	2287,0	322,2	240	0,0	323,18	300,0	2287,0	277,04	,004
Crio_Per	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	1,3	0,0	108,0	11,1	240	0,0	0,74	0,0	108,0	8,29	,204
PFC_Per	109	0,0	3,1	0,0	180,0	22,5	131	0,0	25,8	0,0	648,0	98,9	240	0,0	15,68	0,0	648,0	75,87	,017
Plaq_Per	109	0,0	0,6	0,0	64,0	6,2	131	0,0	9,0	0,0	372,0	43,9	240	0,0	5,26	0,0	372,0	33,12	,024
CHDI_Per_Ind (volume/peso)	109	0,0	31,1	26,6	141,8	25,4	131	0,0	46,7	38,3	305,5	39,7	240	0,0	39,67	31,3	305,9	34,76	,000
Crio_Per_Ind	109	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	131	0,0	0,1	0,0	14,0	1,2	240	0,0	0,07	0,0	14,0	0,92	,196
PFC_Per_Ind	109	0,0	0,3	0,0	24,0	2,6	131	0,0	3,0	0,0	79,0	11,5	240	0,0	1,83	0,0	79,0	8,79	,015
Plaq_Per_Ind	109	0,0	0,1	0,0	8,0	0,8	131	0,0	1,2	0,0	50,0	6,0	240	0,0	0,71	0,0	50,0	4,52	,021
?T UTI	109	1,0	2,1	1,0	21,0	2,6	131	1,0	9,1	4,0	77,0	13,3	240	1,0	5,93	2,0	77,0	10,53	,000
?T Hosp	109	5,0	13,4	12,0	41,0	6,4	131	6,0	26,6	20,5	174,0	22,3	240	5,0	20,52	15,0	174,0	18,12	,000
Dias PNF_Pós							4	1,0	2,3	2,0	4,0	1,5	4	1,0	2,25	2,0	4,0	1,50	,102
Dias FB_Pós	1	2648,0	2648,0	2648,0	2648,0	.	13	1,0	7,8	7,0	21,0	7,2	14	1,0	196,43	7,0	2648,0	705,65	,529
Dias EB_Pós	14	24,0	974,2	726,5	2885,0	991,6	11	35,0	1078,2	1093,0	2202,0	830,7	25	24,0	1019,96	757,0	2885,0	907,14	,033
Dias TAH_Pós	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9	4,0	61,2	11,0	365,0	117,7	11	0,0	50,09	9,0	365,0	108,16	,284
Dias TVP_Pós	5	0,0	1568,4	2130,0	2879,0	1461,7	27	0,0	353,2	6,0	2473,0	675,0	32	0,0	543,09	6,0	2879,0	926,68	,000
Dias Neopl_Pós	21	7,0	906,8	497,0	2401,0	759,1	15	87,0	811,5	944,0	1447,0	511,4	36	7,0	867,08	799,0	2401,0	660,41	,619
Contagem de óbitos	17	3,0	18,6	15,0	41,0	11,7	26	1,0	24,2	26,5	43,0	12,8	43	1,0	22,00	22,0	43,0	12,56	,150
Dias Óbito_Pós	17	85,0	911,4	433,0	2827,0	811,8	26	5,0	265,6	60,5	1699,0	391,8	43	5,0	520,88	320,0	2827,0	666,70	,001
Dias ReTx_Pós	2	465,0	469,0	469,0	473,0	5,7	7	7,0	388,3	44,0	1342,0	597,7	9	7,0	406,22	112,0	1342,0	518,89	,380
Dias PT Prova	52	4,0	29,8	5,0	1100,0	152,2	47	2,0	7,5	5,0	99,0	13,8	99	2,0	19,23	5,0	1100,0	110,73	,181
Dias RAC1_Pós	19	8,0	466,4	258,0	1593,0	502,7	17	18,0	687,2	462,0	1910,0	587,5	36	8,0	570,67	398,0	1910,0	547,94	,178

(continua)

Anexo G. Análise univariada dos grupos de complicações menores (ausentes ou grau I-IIIa) e maiores (grau IIIb-V) (continuação)

Complicações	Cme (menores)						Cma(maiores)						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
Dias RAC2_Pós	29	5,0	658,7	279,0	2641,0	814,9	33	7,0	644,7	344,0	3552,0	827,7	62	5,0	651,24	299,0	3552,0	814,99	,927
Dias RAC3_Pós	25	5,0	479,1	171,0	2131,0	643,4	28	4,0	481,1	90,0	3250,0	751,3	53	4,0	480,15	109,0	3250,0	695,81	,755
Hb0_Pré	107	7,0	9,9	10,1	13,5	1,5	127	7,3	9,6	9,3	14,5	1,6	234	7,0	9,73	9,5	14,5	1,55	,041
Hb1_IOP	82	5,6	8,3	8,2	13,6	1,5	103	5,2	7,8	7,6	11,9	1,3	185	5,2	8,03	7,9	13,6	1,43	,011
Hb7_Pós	94	5,6	9,2	9,1	12,5	1,4	109	2,4	8,6	8,6	14,5	1,7	203	2,4	8,86	8,9	14,5	1,58	,012
Hb8_Pós	58	6,6	9,1	9,1	11,8	1,1	131	6,9	9,0	8,7	12,0	1,3	100	6,6	9,07	8,9	12,0	1,21	,472
Htc0_Pré	105	20,0	29,7	30,0	40,0	4,5	131	21,0	28,7	28,0	44,0	4,6	234	20,0	29,14	28,5	44,0	4,58	,030
Htc1_IOP	81	17,0	24,7	24,0	33,0	4,1	104	14,0	23,5	23,0	35,0	4,0	185	14,0	24,01	24,0	35,0	4,05	,060
Htc7_Pós	94	16,0	27,1	27,0	36,0	4,1	108	7,0	25,7	26,0	42,0	4,8	202	7,0	26,32	26,0	42,0	4,56	,023
Htc8_Pós	57	20,0	26,8	27,0	37,0	3,4	42	20,0	26,8	25,8	37,0	4,1	99	20,0	26,83	26,0	37,0	3,68	,691
Plq0_Pré	56	50000	210375,0	173000	584000	127932,9	87	30000	182965,5	163000	488000	110210,9	143	30000	193699,30	167000	584000	117795,61	,304
Plq1_IOP	63	49000	154650,8	136000	584000	86257,0	97	18000	159319,6	136000	670000	102559,5	160	18000	157481,25	136000	670000	96214,51	,903
Plq7_Pós	88	24000	120931,8	107000	310000	64348,4	107	17000	116780,4	101000	428000	77124,4	195	17000	118653,85	104000	428000	71492,97	,378
Plq8_Pós	56	17000	123455,4	108000	329000	63864,9	41	8400	111839,0	93000	306000	72409,5	97	8400	118545,36	103000	329000	67488,35	,131
Na0_Pré	104	125,0	136,3	136,0	143,0	3,0	125	108,0	135,2	135,0	149,0	4,4	229	108,0	136,70	136,0	149,0	3,85	,009
Na1_IOP	80	115,0	135,1	135,0	143,0	3,6	98	66,0	133,6	135,0	142,0	8,2	178	66,0	134,27	135,0	143,0	6,56	,092
Na7_Pós	90	129,0	138,7	138,5	156,0	4,2	103	125,0	140,3	140,0	158,0	4,7	193	125,0	139,55	139,0	158,0	4,52	,005
Na8_Pós	55	124,0	136,4	137,0	144,0	4,2	42	127,0	136,8	138,0	143,0	3,7	97	124,0	136,61	137,0	144,0	3,95	,775
K0_Pré	59	3,2	4,4	4,4	5,0	0,5	72	3,0	4,3	4,0	5,7	0,7	131	3,0	4,31	4,0	5,9	0,62	,613
K1_IOP	81	3,0	3,8	4,0	5,0	0,5	98	1,0	3,6	4,0	5,0	0,7	179	1,0	3,69	4,0	5,0	0,63	,176
K7_Pós	90	2,0	3,7	4,0	5,0	0,6	104	3,0	3,8	4,0	6,0	0,6	194	2,0	3,75	4,0	6,0	0,61	,801
K8_Pós	56	3,0	4,0	4,0	6,0	0,6	42	2,0	4,2	4,0	6,0	0,7	98	2,0	4,09	4,0	6,0	0,66	,115
Gli0_Pré	32	39	112,7	80	378	72,6	40	19	82,5	72	251	43,7	72	19	95,89	76	378	59,82	,013
Gli1_IOP	65	36	97,8	93	245	38,3	92	20	99,0	92	319	50,8	157	20	98,51	92	319	45,93	,543
Gli7_IOP	57	32	154,3	146	358	57,0	80	38	146,4	134	404	58,4	137	32	149,64	137	404	57,77	,269
Gli8_IOP	28	46	152,3	142	298	62,2	26	90	179,6	148	820	140,3	54	46	165,44	144	820	106,97	,585
La1_IOP	67	0,8	10,3	10,1	26,4	5,3	87	0,9	12,6	12,1	42,0	6,0	154	0,8	11,63	11,0	42,0	5,81	,010
La7_Pós	77	0,0	22,2	14,0	407,0	46,6	86	3,0	18,8	12,0	276,0	37,0	163	0,0	20,40	13,0	407,0	41,73	,082
La8_Pós	28	3,0	16,1	14,0	34,0	9,3	32	2,0	15,7	15,5	35,0	8,5	60	2,0	15,85	15,0	35,0	8,80	,941
RNI0_Pré	85	0,93	1,3	1,19	3,82	0,4	117	0,74	1,4	1,29	3,86	0,5	202	0,74	1,38	1,25	3,86	0,48	,212

(continua)

Anexo G. Análise univariada dos grupos de complicações menores (ausentes ou grau I-IIIa) e maiores (grau IIIb-V) (conclusão)

Complicações	Cme (menores)						Cma(maiores)						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
RNI1_IOP	72	1,00	1,3	1,00	3,00	0,5	94	1,00	1,6	1,00	5,00	0,8	166	1,00	1,48	1,00	5,00	0,68	,056
RNI7_Pós	78	1,00	2,3	2,00	4,00	0,6	96	1,00	2,5	2,00	6,00	0,8	174	1,00	2,39	2,00	6,00	0,69	,061
RNI8_Pós	36	1,00	1,9	2,00	5,00	0,8	34	1,00	1,9	2,00	5,00	0,9	70	1,00	1,93	2,00	5,00	0,84	,892
Rel0_Pré	47	1,00	1,2	1,00	2,00	0,4	61	1,00	1,5	1,00	7,00	0,9	108	1,00	1,35	1,00	7,00	0,75	,142
Rel1_IOP	70	1,00	1,4	1,00	5,00	0,7	87	1,00	1,5	1,00	7,00	0,9	157	1,00	1,48	1,00	7,00	0,80	,255
Rel7_Pós	71	1,00	2,1	2,00	5,00	0,9	86	1,00	2,7	2,00	50,00	5,2	157	1,00	2,41	2,00	50,00	3,92	,471
Rel8_Pós	35	1,00	2,5	1,00	37,00	6,1	31	1,00	1,6	1,00	5,00	1,0	66	1,00	2,08	1,00	37,00	4,45	,822
Cai0_Pré	33	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	38	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	71	1,0	1,00	1,0	1,0	0,00	1,000
Cai1_IOP	75	1,0	1,0	1,0	2,0	0,2	96	1,0	1,0	1,0	3,0	0,2	171	1,0	1,03	1,0	3,0	0,20	,812
Cai7_Pós	35	0,0	4,2	1,0	112,0	18,8	45	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	80	0,0	2,39	1,0	112,0	12,41	,507
Cai8_Pós	8	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	16	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	24	1,0	1,00	1,0	1,0	0,00	1,000
Alb0_Pré	101	1,0	2,8	3,0	5,0	0,9	116	1,0	2,6	2,0	5,0	0,8	217	1,0	2,70	3,0	5,0	0,86	,038
Alb1_IOP	66	2,0	2,6	2,0	4,0	0,7	90	1,0	2,3	2,0	4,0	0,8	156	1,0	2,44	2,0	4,0	0,74	,034
Alb7_Pós	76	1,2	2,8	2,8	4,6	0,6	82	1,5	2,9	2,8	4,8	0,7	158	1,2	2,82	2,8	4,8	0,67	,427
Alb8_Pós	14	1,2	2,5	2,6	3,2	0,6	28	1,3	2,6	2,5	6,5	1,0	42	1,2	2,58	2,6	6,5	0,85	,883
AST0_Pré	43	29,0	308,6	237,0	2965,0	446,7	45	55,0	267,0	226,0	745,0	167,1	88	29,0	287,33	236,5	2965,0	333,00	,723
AST7_Pós	73	55,0	378,6	353,0	1612,0	212,6	92	20,0	510,1	326,0	5627,0	740,1	165	20,0	451,95	335,0	5627,0	572,74	,963
AST8_Pós	52	36,0	286,6	171,5	3112,0	455,7	39	20,0	330,6	169,0	3398,0	633,0	91	20,0	305,46	170,0	3398,0	536,01	,633
ALT0_Pré	43	30,0	173,6	122,0	1268,0	205,0	45	13,0	194,6	157,5	733,0	139,9	88	13,0	184,35	136,5	1268,0	174,08	,073
ALT7_Pós	74	64,0	409,2	370,5	1769,0	228,4	92	54,0	605,3	384,0	7561,0	952,1	166	54,0	517,88	380,5	7561,0	729,76	,553
ALT8_Pós	52	133,0	438,1	306,0	4507,0	621,0	39	54,0	549,3	291,0	5233,0	948,5	91	54,0	485,77	300,0	5233,0	775,52	,597
BT0_Pré	91	0,2	11,3	11,3	32,2	7,8	111	0,3	13,8	13,4	38,4	8,5	202	0,2	12,70	12,6	38,4	8,26	,016
BT7_Pós	79	0,3	4,3	3,7	14,9	3,2	95	0,5	5,2	4,1	33,0	4,5	174	0,3	4,81	3,8	33,0	3,97	,193
BT8_Pós	54	0,4	3,8	2,8	31,1	4,4	43	0,6	3,6	2,8	22,2	3,5	97	0,4	3,71	2,8	31,1	4,00	,738
Cr0_Pré	99	0,0	0,0	0,0	1,0	0,1	116	0,0	0,0	0,0	1,0	0,1	215	0,0	0,01	0,0	1,0	0,12	,657
Cl Cr0_Pré(DCr)	101	0,0	219,6	168,9	528,0	117,7	114	0,0	193,5	152,5	566,5	108,9	215	0,0	205,78	157,5	566,5	113,59	,111
Menor Grau de Complicação	107	0,0	1,3	1,0	2,0	0,7	133	1,0	1,9	2,0	7,0	1,2	240	0,0	1,65	2,0	7,0	1,02	,001
Maior Grau de Complicação	107	0,0	1,7	2,0	3,0	0,8	133	2,0	5,3	5,0	7,0	0,9	240	0,0	3,71	4,0	7,0	2,00	,000

Anexo H - Dados de sensibilidade e de especificidade da curva ROC
do volume de concentrado de hemácias transfundido no perioperatório

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
53,00	1,000	1,000
56,50	,992	1,000
59,50	,985	1,000
60,50	,947	1,000
61,50	,932	1,000
62,50	,879	,989
63,50	,848	,947
64,50	,758	,905
65,50	,674	,884
66,50	,576	,811
67,50	,538	,747
68,50	,470	,684
69,50	,417	,632
70,50	,379	,579
71,50	,341	,568
72,50	,303	,516
73,50	,295	,484
74,50	,265	,442
75,50	,258	,432
76,50	,242	,389
77,50	,227	,389
78,50	,197	,358
79,50	,197	,337
80,50	,189	,295
81,50	,174	,295
82,50	,152	,295
83,50	,144	,274
84,50	,144	,242
85,50	,137	,232
86,50	,129	,221
87,50	,098	,179
89,00	,091	,179
90,50	,068	,168
91,50	,068	,158
92,50	,068	,147
93,50	,068	,137
94,50	,045	,105
95,50	,045	,084
97,00	,045	,042
98,50	,038	,042
100,00	,038	,032
102,00	,030	,032
103,50	,023	,032
103,50	,023	,021
105,50	,023	,011
106,50	,015	,011
109,50	,008	,011
116,00	,008	0,000
121,00	0,000	0,000

Anexo I. Análise univariada dos grupos de menor (BCH) e maior (ACH) volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso corporeo

CHDI_Per_Ind_ROC	BCH<=27,5						ACH>27,5						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
I Rx (d)	103	183,0	763,6	572	2566	544,1	137	136	419,4	314	3046	350,3	240	136,0	567	372	3046	475	<0,001
P Rx (g)	103	5510,0	10672,5	10310	18100	3194,7	137	4850	7882,1	7400	20000	2292,5	240	4850,0	9088	8073	20000	3048	<0,001
P Rx(kg)	103	6,0	10,6	10	18	3,2	137	5	7,9	7	20	2,3	240	5,0	9	8	20	3	<0,001
E Rx (cm)	103	60,0	80,0	78,0	112,0	12,1	137	54,0	69,4	68,0	120,0	8,7	240	54,0	74,0	70,0	120,0	11,6	<0,001
Zscore P/I	103	-3,8	-0,9	-0,82	2,21	1,2	137	-4,58	-1,7	-1,75	1,54	1,2	240	-4,6	-1,38	-1,24	2,21	1,27	<0,001
Zscore E/I	103	-6,0	-0,1	0,03	3,71	1,4	137	-4,50	-0,5	-0,43	3,06	1,2	240	-6,0	-0,36	-0,22	3,71	1,33	0,005
Zscore P/E	96	-4,6	-1,6	-1,41	0,96	1,3	137	-7,09	-2,4	-2,48	1,38	1,4	233	-7,1	-2,09	-1,99	1,38	1,46	<0,001
ZBMI (IMC)	103	-2,6	0,2	0,19	3,94	1,2	137	-3,32	-0,4	-0,28	3,94	1,3	240	-3,3	-0,12	-0,05	3,94	1,26	0,001
IMC	103	13,1	16,4	16,5	22,2	1,7	137	12,6	16,1	16,1	22,5	1,6	240	12,6	16,3	16,3	22,5	1,7	,131
PELD_Pré	90	1,0	14,1	14,0	30,0	6,2	135	1,0	19,1	19,0	45,0	7,9	228	1,0	17,1	16,0	45,0	7,7	,000
No.HDA_Pré (hemorragia)	102	0,0	0,7	0,0	5,0	1,2	132	0,0	0,8	0,0	9,0	1,4	234	0,0	0,7	0,0	9,0	1,3	,917
DV Kasai_Pré	35	45,0	95,5	91,0	258,0	38,2	69	49,0	108,7	99,0	365,0	43,8	104	45,0	104,3	98,0	365,0	42,3	,078
No.Inf 30d_Pré	103	0,0	0,3	0,0	2,0	0,5	137	0,0	0,6	0,0	4,0	0,8	240	0,0	0,5	0,0	4,0	0,7	,028
TA_IOP (anestesia)	95	1,2	9,7	9,6	13,7	1,6	127	6,8	10,8	10,5	19,4	1,9	222	1,2	10,3	10,2	19,4	1,8	,000
TC_IOP (cirurgia)	95	5,3	8,1	7,8	12,2	1,5	127	5,5	9,0	8,7	17,6	1,9	222	5,3	8,6	8,5	17,6	1,8	,001
TIT_IOP (isquemia total)	89	50,0	95,6	86,0	240,0	36,2	122	50,0	109,6	92,0	505,0	56,1	211	50,0	103,7	90,0	505,0	49,1	,071
TIF_IOP(fria)	85	10,0	53,3	40,0	185,0	34,9	114	5,0	67,1	46,0	445,0	56,3	199	5,0	61,2	45,0	445,0	48,7	,118
TIQ_IOP(quente)	90	21,0	42,2	40,0	80,0	12,9	122	20,0	42,9	40,5	80,0	11,4	212	20,0	42,6	40,0	80,0	12,0	,515
Diurese_IOP	84	110,0	518,8	465	1635	292,3	108	108	500,9	422	2190	359,3	192	108,0	509	443	2190	331	,284
Criataloide_IOP	85	600,0	1932,5	1958	4500	784,4	117	500	1915,0	1730	5100	846,1	202	500,0	1922	1883	5100	819	,690
Colóide_IOP	86	100,0	349,3	301	1200	222,9	116	50	341,1	300	1350	208,2	202	50,0	345	300	1350	214	,948
Diurese_IOP ind	83	10,4	47,5	45,48	113,73	22,9	107	15,32	61,3	54,63	209,62	36,6	190	10,4	55,28	47,81	209,62	32,04	0,013
Criataloide_IOP ind	84	80,4	179,4	172,45	453,72	67,3	115	65,36	251,2	234,92	614,56	104,8	199	65,4	220,88	201,51	614,56	96,95	0,015
Colóide_IOP ind	85	5,7	33,6	27,40	106,04	20,8	114	5,72	43,1	39,16	112,50	19,7	199	5,7	39,02	35,17	112,50	20,65	<0,001
Peso Implante_IOP	103	120,0	292,9	300	520	72,0	137	122,0	293,9	300,0	450,0	60,5	239	120,0	293,4	300,0	520,0	65,5	,719
RPI/PP (%)	103	0,0	2,9	2,7	6,2	1,00	137	1,5%	3,9%	3,9%	7,2%	1,10	240	0,9%	3,50	3,5%	7,2%	1,2%	<0,001
Crio_Pré	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000
PFC_Pré	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000

(continua)

Anexo I. Análise univariada dos grupos de menor (BCH) e maior (ACH) volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso corporeo (continuação)

CHDI_Per_Ind_ROC	BCH<=27,5						ACH>27,5						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
Plaq_Pré	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000
CHDI_IOP	103	0,0	135,9	107,0	400,0	95,5	137	100,0	344,5	300,0	1636,0	233,1	240	0,0	255,3	201,0	1636,0	213,5	,000
Crio_IOP	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,5	0,0	70,0	5,9	240	0,0	0,3	0,0	70,0	4,5	,387
PFC_IOP	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	15,6	0,0	458,0	63,3	240	0,0	8,9	0,0	458,0	48,5	,003
Plaq_IOP	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	4,9	0,0	272,0	26,2	240	0,0	2,8	0,0	272,0	20,0	,013
CHDI_Pós (ate 48h)	103	0,0	15,6	0,0	180,0	41,1	137	0,0	94,7	60,0	1008,0	135,1	240	0,0	60,9	0,0	1008,0	112,6	,000
Crio_Pós	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,8	0,0	108,0	9,2	240	0,0	0,4	0,0	108,0	6,9	,387
PFC_Pós	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	12,1	0,0	494,0	55,4	240	0,0	6,9	0,0	494,0	42,3	,005
Plaq_Pós	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	4,2	0,0	307,0	29,9	240	0,0	2,4	0,0	307,0	22,7	,082
CHDI_Per (pre+intra+pós)	103	0,0	154,6	150,0	400,0	97,4	137	150,0	447,9	350,0	2287,0	298,2	240	0,0	322,4	300,0	2287,0	275,5	,000
Crio_Per	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	1,3	0,0	108,0	10,9	240	0,0	0,7	0,0	108,0	8,2	,220
PFC_Per	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	27,7	0,0	648,0	98,4	240	0,0	15,9	0,0	648,0	75,6	,001
Plaq_Per	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	9,1	0,0	372,0	43,2	240	0,0	5,2	0,0	372,0	32,9	,005
CHDI_Per_Ind (volume/peso)	103	0,0	15,3	16,7	27,4	8,6	137	27,8	58,0	48,0	305,5	35,7	240	0,0	39,7	31,3	305,5	34,8	,000
Crio_Per_Ind	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	0,1	0,0	14,0	1,2	240	0,0	0,1	0,0	14,0	0,9	,220
PFC_Per_Ind	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	3,2	0,0	79,0	11,4	240	0,0	1,9	0,0	79,0	8,8	,001
Plaq_Per_Ind	103	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	137	0,0	1,2	0,0	50,0	5,9	240	0,0	0,7	0,0	50,0	4,5	,005
?T UTI	99	1,0	3,5	2	36	5,2	134	1	7,7	3	77	12,9	236	1,0	6	2	77	11	,001
?T Hosp	100	5,0	17,3	14	93	12,7	134	6	22,9	17	174	21,0	234	5,0	21	15	174	18	,010
Dias PNF_Pós	103						137	1	2,3	2,00	4	1,5	240	1,0	2,25	2,00	4	1,500	,430
Dias FB_Pós	3	1,0	4,7	5,00	8	3,5	11	1	248,7	7,00	2648	795,8	14	1,0	196,43	7,00	2648	705,645	,957
Dias EB_Pós	13	24,0	1020,1	962,00	2347	835,9	12	28	1019,8	507,00	2885	1016,5	25	24,0	1019,96	757,00	2885	907,135	,033
Dias TAH_Pós	2	0,0	0,0	,00	0	0,0	9	4	61,2	11,00	365	117,7	11	0,0	50,09	9,00	365	108,164	,967
Dias TVP_Pós	9	0,0	397,8	6,00	2879	942,6	24	0	575,0	3,00	2832	923,0	33	0,0	526,67	6,00	2879	916,953	,771
Dias Neopl_Pós	12	7,0	904,7	873,50	1894	751,8	25	61	852,5	882,00	2401	613,5	37	7,0	869,41	882,00	2401	651,327	,871
Contagem de óbitos	8	1,0	12,9	12,50	29	9,9	35	2	24,1	24,00	43	12,3	43	1,0	22,00	22,00	43	12,557	,023
Dias Óbito_Pós	8	61,0	1118,4	672,50	2827	1033,1	35	5	384,3	235,00	1699	475,5	43	5,0	520,88	320,00	2827	666,699	,029
Dias ReTx_Pós	2	473,0	907,5	907,50	1342	614,5	7	7	263,0	44,00	1176	434,0	9	7,0	406,22	112,00	1342	518,889	,079
Dias PT Prova	56	4,0	25,9	5,00	1100	146,2	45	2	10,4	5,00	116	21,4	101	2,0	19,00	5,00	1100	109,630	,600

(continua)

Anexo I. Análise univariada dos grupos de menor (BCH) e maior (ACH) volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso corporeo (continuação)

CHDI_Per_Ind_ROC	BCH<=27,5						ACH>27,5						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
Dias RAC1 _Pós	14	18,0	699,9	547,50	1910	630,0	22	8	488,5	356,00	1593	486,3	36	8,0	570,67	398,00	1910	547,938	,364
Dias RAC2 _Pós	24	5,0	342,1	229,50	1243	390,9	39	7	825,1	437,00	3552	945,0	63	5,0	641,13	279,00	3552	812,372	,118
Dias RAC3 _Pós	28	5,0	478,9	114,00	1916	597,2	26	4	464,5	58,50	3250	793,4	54	4,0	471,93	109,00	3250	691,855	,421
Hb0_Pré	101	7,0	10,2	10,5	13,5	1,5	133	7,0	9,3	9,1	14,5	1,5	234	7,0	9,72	9,50	14,50	1,5	,000
Hb1_IOP	80	5,8	8,6	8,7	13,6	1,5	105	5,2	7,6	7,4	11,1	1,2	185	5,2	8,0	7,9	13,60	1,4	,000
Hb7_Pós	90	6,4	9,1	8,9	12,5	1,3	116	2,4	8,7	8,7	14,5	1,7	206	2,4	8,85	8,83	14,50	1,57	,064
Hb8_Pós	44	7,1	9,2	9,0	12,0	1,1	59	6,6	9,0	9,0	11,8	1,3	103	6,6	9,08	9,00	12,00	1,20	,300
Htc0_Pré	101	20,0	30,6	31,0	40,0	4,5	133	21,0	28,0	27,0	44,0	4,3	234	20,0	29,11	28,00	44,00	4,56	,000
Htc1_IOP	80	18,0	25,5	25,0	35,0	4,1	105	14,0	22,9	23,0	33,0	3,6	185	14,0	23,98	24,00	35,00	4,03	,000
Htc7_Pós	89	20,0	27,0	26,0	36,0	3,5	116	7,0	25,8	26,0	42,0	5,1	205	7,0	26,29	26,00	42,00	4,54	,048
Htc8_Pós	44	20,0	27,1	27,0	37,0	3,5	58	20,0	26,6	26,0	37,0	3,8	102	20,0	26,84	26,00	37,00	3,63	,354
Plq0_Pré	55	34000,0	195127,3	157000	521000	111332,0	95	30000	192621,1	184000	584000	118232,9	150	30000,0	193540,0	167000,0	584000,0	115379,9	,789
Plq1_IOP	73	35000,0	157986,3	132000	670000	98726,1	99	18000	153282,8	136000	584000	92188,4	172	18000,0	155279,07	135000,00	670000	94762,695	,863
Plq7_Pós	90	37000,0	132711,1	108500	428000	78342,3	108	17000	106231,5	97500	397000	62340,1	198	17000,0	118267,68	103500,00	428000	71122,002	,021
Plq8_Pós	43	8400,0	141451,2	121000	329000	78527,0	57	17000	100850,9	92000	289000	49849,8	100	8400,0	118309,00	103500,00	329000	66557,059	,007
Na0_Pré	99	131,0	136,9	137	149	2,6	130	108	134,8	135	145	4,4	229	108,0	136	136	149	3,8	,000
Na1_IOP	76	66,0	134,7	136	141	8,4	105	106	133,9	134	143	4,9	181	66,0	134	135	143	7	,002
Na7_Pós	91	132,0	139,1	139,00	151	3,7	105	125	140,0	139	158	5,0	196	125,0	140	139	158	4	,131
Na8_Pós	43	129,0	137,7	138,00	144	3,3	57	124	135,9	137,00	142	4,1	100	124,0	136,68	138,00	144	3,910	,046
K0_Pré	48	3,2	4,3	4,3	5,7	0,5	83	2,9	4,4	4,4	5,9	0,6	131	2,9	4,4	4,3	5,9	0,5	,331
K1_IOP	77	1,0	3,6	4,00	5	0,6	105	2	3,7	4,00	5	0,6	182	1,0	3,69	4,00	5	,625	,431
K7_Pós	90	2,0	3,8	4,00	5	0,6	107	3	3,7	4,00	6	0,6	197	2,0	3,74	4,00	6	,614	,368
K8_Pós	42	2,0	4,0	4,00	6	0,8	59	3	4,2	4,00	6	0,6	101	2,0	4,11	4,00	6	,677	,064
Gli0_Pré	22	58,0	103,8	78	271	59,2	50	19	92,4	76	378	60,4	72	19,0	96	76	378	60	0
Gli1_IOP	62	34,0	88,0	88	168	25,4	97	20	104,8	97	319	54,0	159	20,0	98	92	319	46	0
Gli7_IOP	57	76,0	155,1	139	404	64,7	82	32	145,6	137	374	51,8	139	32,0	149	137	404	57	1
Gli8_IOP	26	91,0	178,8	153	820	140,0	30	46	155,1	141	295	62,9	56	46,0	166	144	820	106	1
La1_IOP	63	0,8	11,1	11,0	24,3	5,7	94	0,9	12,0	11,1	42,0	5,9	157	0,8	11,6	11,0	42,0	5,8	,439
La7_Pós	77	0,0	22,7	13,0	407,0	54,2	89	3	18,6	14,00	227	25,7	166	0,0	20,51	13,00	407	41,387	,577

(continua)

Anexo I. Análise univariada dos grupos de menor (BCH) e maior (ACH) volume transfusional perioperatório de concentrado de hemácias indexado pelo peso corporeo (conclusão)

CHDI_Per_Ind_ROC	BCH<=27,5						ACH>27,5						Total						Valor p
	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	N	Minimum	Mean	Median	Maximum	SD	
La8_Pós	23	3,0	15,5	12,00	32	9,2	39	2	15,9	16,00	35	8,6	62	2,0	15,76	15,00	35	8,736	,798
RNI0_Pré	94	0,7	1,2	1,17	2,13	0,2	123	,82	1,5	1,32	3,86	0,6	217	0,7	1,3812	1,2500	3,86	,46667	,000
RNI1_IOP	71	1,0	1,2	1,00	2	0,4	98	1	1,7	2,00	5	0,8	169	1,0	1,49	1,00	5	,674	,000
RNI7_Pós	84	1,0	2,4	2,00	4	0,6	92	1	2,4	2,00	6	0,8	176	1,0	2,39	2,00	6	,684	,895
RNI8_Pós	30	1,0	1,8	2,00	4	0,7	43	1	2,1	2,00	5	0,9	73	1,0	1,95	2,00	5	,832	,109
Rel0_Pré	40	1,0	1,3	1,00	2	0,4	69	1	1,4	1,00	7	0,9	109	1,0	1,35	1,00	7	,750	,545
Rel1_IOP	69	1,0	1,3	1,00	5	0,6	90	1	1,6	1,00	7	0,9	159	1,0	1,48	1,00	7	,794	,009
Rel7_Pós	72	1,0	2,0	2,00	5	0,9	87	1	2,8	2,00	50	5,2	159	1,0	2,42	2,00	50	3,905	,067
Rel8_Pós	31	1,0	1,6	1,00	4	1,0	38	1	2,4	1,00	37	5,8	69	1,0	2,07	1,00	37	4,360	,647
Cai0_Pré	22	1,0	1,0	1,00	1	0,0	50	1	1,0	1,00	1	0,0	72	1,0	1,00	1,00	1	,000	1,000
Cai1_IOP	73	1,0	1,0	1,00	1	0,0	101	1	1,0	1,00	3	0,3	174	1,0	1,03	1,00	3	,199	,086
Cai7_Pós	35	0,0	1,0	1,00	2	0,2	47	1	3,4	1,00	112	16,2	82	0,0	2,35	1,00	112	12,259	,614
Cai8_Pós	11	1,0	1,0	1,00	1	0,0	13	1	1,0	1,00	1	0,0	24	1,0	1,00	1,00	1	,000	1,000
Alb0_Pré	95	1,0	2,9	3,0	5,0	0,9	122	1	2,5	2,0	5,0	0,8	217	1,0	2,70	3,00	5	,857	,002
Alb1_IOP	66	2,0	2,6	2,0	4,0	0,7	92	1	2,3	2,0	4,0	0,7	158	1,0	2,43	2,00	4	,735	,070
Alb7_Pós	77	1,2	2,8	2,8	4,8	0,7	83	1,50	2,8	2,8	4,6	0,7	160	1,2	2,82	2,80	4,85	,68	,836
Alb8_Pós	15	1,3	2,6	2,8	3,9	0,6	28	1,20	2,6	2,5	6,5	1,0	43	1,2	2,60	2,60	6,50	,85	,459
AST0_Pré	36	45,0	255,1	240,50	637	155,6	54	29	323,6	237,0	2965,0	412,9	90	29,0	296,2	237,5	2965,0	335,0	,814
AST7_Pós	83	50,0	415,1	335,00	2705,00	341,0	84	20,0	485,7	335,5	5627,0	728,9	167	20,0	450,6	335,0	5627,0	569,5	,690
AST8_Pós	40	78,0	241,6	162,00	1213,00	241,7	53	20,0	349,7	171,0	3398,0	670,1	93	20,0	303,2	170,0	3398,0	530,5	,950
ALT0_Pré	35	36,0	184,5	153,00	577,00	120,1	55	13,0	194,2	125,0	1268,0	206,0	90	13,0	190,4	140,0	1268,0	176,9	,358
ALT7_Pós	83	64,0	463,8	372,00	3746,00	444,1	85	54,0	565,2	382,0	7561,0	921,8	168	54,0	515,1	379,0	7561,0	725,8	,898
ALT8_Pós	40	133,0	379,6	318,00	1703,00	257,1	53	54,0	559,5	282,0	5233,0	989,2	93	54,0	482,1	300,0	5233,0	767,5	,311
BT0_Pré	89	0,2	11,8	11,9	32,2	7,3	114	,2	13,4	13,5	38,4	8,9	202	0,2	12,7	12,6	38,4	8,2	,304
BT7_Pós	86	0,4	4,9	4,3	33,0	4,2	90	,3	4,8	3,6	18,8	3,7	176	0,3	4,8	3,9	33,0	4,0	,583
BT8_Pós	43	0,6	3,7	2,8	31,1	4,7	55	,4	3,8	2,8	22,2	3,4	98	0,4	3,7	2,8	31,1	4,0	,824
Cr0_Pré	92	0,0	0,0	,0	1,0	0,1	123	,0	0,0	,0	1,0	0,1	215	0,0	,0	,0	1,0	,1	,743
Cl Cr0_Pré(DCr)	92	0,0	229,2	197	567	121,0	123		188,3	151	542	104,8	215	0,0	206	158	567	114	,006
Menor Grau de Complicação	103	0,0	1,6	2,0	6,0	0,8	137	0,0	1,7	2,0	7,0	1,1	240	0,0	1,7	2,0	7,0	1,0	0,67
Maior Grau de Complicação	103	0,0	3,1	2,0	6,0	1,8	137	0,0	4,2	5,0	7,0	2,0	240	0,0	3,7	4,0	7,0	2,0	0,00

8 REFERÊNCIAS

1. Ferreira CT, Vieira SM, Silveira TR. [Liver transplantation]. *Jornal de pediatria*. 2000;76 Suppl 1:S198-208.
2. Welch CS. [Liver graft]. *Maroc Medical*. 1955;34(359):514-5.French
3. Starzl TE, Bernhard VM, Benvenuto R, Cortes N. A new method for one-stage hepatectomy for dogs. *Surgery*. 1959;46:880-6.
4. Wall WJ, Calne RY, Herbertson BM, Baker PG, Smith DP, Underwood J, Kostakis A, Williams R. Simple hypothermic preservation for transporting human livers long distances for transplantation. Report of 12 cases. *Transplantation*. 1977;23(3):210-6.
5. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, Claesson K, Moen J, Vreugdenhil PK, Wight DG, Southard JH, Belzer FO. Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation*. 1988;46(4):517-22.
6. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, Southard JH, Belzer FO. A comparison of cold storage solutions for hepatic preservation using the isolated perfused rabbit liver. *Cryobiology*. 1988;25(4):300-10.
7. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-76.
8. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology*. 2010;51(6):1869-84.
9. Bennett J, Bromley P. Perioperative issues in pediatric liver transplantation. *Int Anesthesiology Clin*. 2006;44(3):125-47.
10. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR. Analysis of liver transplantation. *Hepatology*. 1984;4(1 Suppl):47S-9S.
11. Pichlmayr R, Brolsch C, Wonigeit K, Neuhaus P, Siegismund S, Schmidt FW, Burdelski M. Experiences with liver transplantation in Hannover. *Hepatology*. 1984;4(1 Suppl):56S-60S.

12. Calne RY. The present position and future prospects of organ transplantation. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;42(5):283-306.
13. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Jr., Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168(3):392-415.
14. Starzl TE, Koep LJ, Schroter GP, Halgrimson CG, Porter KA, Weil R, 3rd. Liver replacement for pediatric patients. *Pediatrics*. 1979;63(6):825-9.
15. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North America*. 2004;22(4):687-711.
16. Calne RY, White DJ, Pentlow BD, Rolles K, Syrakos T, Ohtawa T, Smith DP, McMaster P, Evans DB, Herbertson BM, Thiru S. Cyclosporin A: preliminary observations in dogs with pancreatic duodenal allografts and patients with cadaveric renal transplants. *Transplant Proc*. 1979;11(1):860-4.
17. Calne RY, Williams R. Liver transplantation. *Curr Probl Surg*. 1979;16(1):1-44.
18. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*. 1981;305(5):266-9.
19. Mies S. [Liver transplantation]. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44(2):127-34.
20. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation. Jan-Feb 1984; Washington USA1983. p. 107S-10S.
21. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc*. 2004;36(4):929-30.
22. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989;2(8661):497.
23. Andraus W, Canedo BF, D'Albuquerque LA. Living donor liver transplantation in Brazil-current state. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5(2):176-82.
24. Fisher RA. Living donor liver transplantation: eliminating the wait for death in end-stage liver disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):373-82.

25. Registro Brasileiro de Transplantes [RBT] veículo oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Revista Jan/Set 2017 .
26. Walia A, Schumann R. The evolution of liver transplantation practices. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(3):275-9.
27. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg*. 2007;24(4):250-8.
28. Registro Brasileiro de Transplantes [RBT] veículo oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - Edição comemorativa. Dez 2006.
29. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8061-71.
30. Barash PG CB, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 5a ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Walkins; 2002.
31. Muiesan P VD, Mieli-Vergani G. Liver Transplantation in children. *J Hepatol*. 2007;46(2):340-8.
32. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):183-92.
33. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1509-20.
34. Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics (São Paulo)* . 2014;69 Suppl 1:28-38.
35. Abramson O, Rosenthal P. Current status of pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2000;4(3):533-52.
36. Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16(4):207-18.
37. Rawal N, Yazigi NA. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):677-84.
38. Austin MT, Feurer ID, Chari RS, Gorden DL, Wright JK, Pinson CW. Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? *Arch Surg*. 2005;140(5):465-70; discussion 70-1.

39. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, Group SR. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant*. 2004;8(3):284-94.
40. Abt PL, Rapaport-Kelz R, Desai NM, Frank A, Sonnad S, Rand E, Markmann JF, Shaked A, Olthoff KM. Survival among pediatric liver transplant recipients: impact of segmental grafts. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transpl*. 2004;10(10):1287-93.
41. Farmer DG, Yersiz H, Ghobrial RM, McDiarmid SV, Gornbein J, Le H, Schlifke A, Amersi F, Maxfield A, Amos N, Restrepo GC, Chen P, Dawson S, 3rd, Busuttil RW. Early graft function after pediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living-related liver grafts. *Transplantation*. 2001;72(11):1795-802.
42. Sandhu L, Sandroussi C, Guba M, Selzner M, Ghanekar A, Cattral MS, McGilvray ID, Levy G, Greig PD, Renner EL, Grant DR. Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence. *Liver Transplant*. 2012;18(3):315-22.
43. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonaro D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):648-74.
44. Govindarajan KK. Biliary atresia: Where do we stand now? *World J of Hepatol*. 2016;8(36):1593-601.
45. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Orvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(1):57-64.
46. Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J of Med*. 1982;307(8):481-4.
47. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, Uhnou I, Greenberg SJ, Schakel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, el-Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccoli D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis*. 1996;174(1):8-15.
48. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis*. 2001;21(4):517-24.

49. Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard ER. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatric Surg.* 2001;36(7):1017-25.
50. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, Sokol RJ, Aronow BJ. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet.* 2002;360(9346):1653-9.
51. Carmi R, Magee CA, Neill CA, Karrer FM. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am J Medical Genet.* 1993;45(6):683-93.
52. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 2):87R-94R.
53. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, Auvert B. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr.* 2001;138(2):224-8.
54. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, Lilly JR. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg.* 1996;131(5):493-6.
55. de Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatric (Rio J).* 2007;83(2):105-20.
56. Boyd SD, Stenard F, Lee DK, Goodnough LT, Esquivel CO, Fontaine MJ. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver transpl.* 2007;13(12):1654-61.
57. Boin Ide F, Leonardi MI, Udo EY, Seva-Pereira T, Stucchi RS, Leonardi LS. [The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term]. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(4):275-83.
58. Ghaffaripour S, Mahmoudi H, Khosravi MB, Sahmeddini MA, Eghbal H, Sattari H, Kazemi K, Malekhosseini SA. Preoperative factors as predictors of blood product transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Prog Transplant.* 2011;21(3):254-9.
59. Neto JS, Pugliese R, Fonseca EA, Vincenzi R, Pugliese V, Candido H, Stein AB, Benavides M, Ketzer B, Teng H, Porta G, Miura IK, Baggio V, Guimaraes T, Porta A, Rodrigues CA, Carnevale FC, Carone E, Kondo M, Chapchap P. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver

- transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. *Liver Transpl.* 2012;18(5):577-84.
60. Castañeda-Martinez PD, Alcaide-Ortega RI, Fuentes-Garcia VE, Hernandez-Plata JA, Nieto-Zermeno J, Reyes-Lopez A, Varela-Fascinetto G. Anesthetic risk factors associated with early mortality in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2383-6.
61. Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(1):74-82.
62. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology.* 2000;93(1):242-55.
63. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(2):283-92.
64. Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Iida T, Matsumoto M, Sakamoto T, Ito R, Gocho T, Furukawa K, Fujiwara Y, Hirohara S, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(9):1636-42.
65. Nosotti M, Rebulla P, Riccardi D, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L, Santambrogio L. Correlation between perioperative blood transfusion and prognosis of patients subjected to surgery for stage I lung cancer. *Chest.* 2003;124(1):102-7.
66. Hallet J, Tsang M, Cheng ES, Habashi R, Kulyk I, Hanna SS, Coburn NG, Lin Y, Law CH, Karanicolas PJ. The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4038-45.
67. Reim D, Strobl AN, Buchner C, Schirren R, Mueller W, Lupp P, Ankerst DP, Friess H, Novotny A. Perioperative transfusion of leukocyte depleted blood products in gastric cancer patients negatively influences oncologic outcome: A retrospective propensity score weighted analysis on 610 curatively resected gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4322.

68. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010;105(2):106-15.
69. Li C, Mi K, Wen TF, Yan LN, Li B, Wei YG, Yang JY, Xu MQ, Wang WT. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J Dig Dis*. 2012;13(3):161-7.
70. Lopez-Plaza I. Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. *Liver Transplant*. 2007;13(12):1630-2.
71. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ. Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: a clinical study and meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32(9):2038-46.
72. Buddeberg F, Schimmer BB, Spahn DR. Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22(3):503-17.
73. Jabbour N, Gagandeep S, Shah H, Mateo R, Stapfer M, Genyk Y, Sher L, Zwierzchoniewska M, Selby R, Zeger G. Impact of a transfusion-free program on non-Jehovah's Witness patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg*. 2006;141(9):913-7.
74. Ozier Y, Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(3):304-9.
75. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kolacz M, Jureczko L, Pacholczyk M, Chmura A, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Kosson D, Kwiatkowski A, Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant*. 2010;15(3):19-24.
76. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(1):185-94.
77. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD009052.
78. Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6146-58.

79. Greiff G, Pleyrn H, Stenseth R, Berg KS, Wahba A, Videm V. Prediction of bleeding after cardiac surgery: comparison of model performances: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vas Anesth*. 2015;29(2):311-9.
80. Vassal O, Desgranges FP, Tosetti S, Burgal S, Dailler F, Javouhey E, Mottolese C, Chassard D. Risk factors for intraoperative allogeneic blood transfusion during craniotomy for brain tumor removal in children. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(2):199-206.
81. Jackson BL, Fowler S, Williams ST, British Association of Urological Surgeons - Section of O. Perioperative outcomes of cytoreductive nephrectomy in the UK in 2012. *BJU Int*. 2015;116(6):905-10.
82. David JS, Voiglio EJ, Cesareo E, Vassal O, Decullier E, Gueugniaud PY, Peyrefitte S, Tazarourte K. Prehospital parameters can help to predict coagulopathy and massive transfusion in trauma patients. *Vox Sang*. 2017.
83. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009;66(2):346-52.
84. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, Grant D, Levy G. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(11):1584-93.
85. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*. 2004;98(5):1245-51, table of contents.
86. Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Marleau D, Vandenbroucke F, Dagenais M, Lapointe R, Roy A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation*. 2009;87(11):1689-94.
87. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216(5):902-7.
88. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, Nobari R, Tector AJ. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3207-13.

89. Fernandes DS, Pereira Real CC, Sa Couto Romao PA, Marcos Correia De Barros FB, Marques Aragao IM, Guimaraes Fonseca LF, Goncalves Aguiar JM, Costa Branco TM, Fernandes Moreira ZM, Barros Esteves SM. Pre-operative predictors of red blood cell transfusion in liver transplantation. *Blood Transfus.* 2016;15(1):53-6.
90. Bang SR, Ahn HJ, Kim GS, Yang M, Gwak MS, Ko JS, Kim SH, Lee SK. Predictors of high intraoperative blood loss derived by simple and objective method in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4148-50.
91. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106(1):32-44, table of contents.
92. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant.* 2003;9(12):1320-7.
93. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth.* 2005;52(2):148-55.
94. Nacoti M, Cazzaniga S, Lorusso F, Naldi L, Brambillasca P, Benigni A, Corno V, Colledan M, Bonanomi E, Vedovati S, Buoro S, Falanga A, Lussana F, Barbui T, Sonzogni V. The impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplant.* 2012;16(4):357-66.
95. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth.* 2001;48(11):1075-9.
96. Nacoti M, Corbella D, Fazzi F, Rapido F, Bonanomi E. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(6):2005-23.
97. Gelb B, Feng S. Management of the liver transplant patient. *Expert Rev of Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(6):631-47.
98. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, Mazariegos G, Magee J, McDiarmid SV, Anand R, Studies of Pediatric Liver Transplantation Research G. 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. *J Pediatr*. 2012;160(5):820-6 e3.
99. Dindo D DN, Clavien PA. Classification of surgical complications : a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
100. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, Dutkowski P, Oberkofler CE, Lesurtel M, DeOliveira ML, Figueira ER, Rocha Filho JA, Auler JO, Jr., D'Albuquerque LA, Reyntjens K, Wouters P, Rogiers X, Debaerdemaeker L, Ganter MT, Weber A, Puhan MA, Clavien PA, Breitenstein S. Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1606-12.
101. Tsampalieros A, Lepage N, Feber J. Intraindividual variability of the modified Schwartz and novel CKiD GFR equations in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2011;15(7):760-5.
102. Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, Miklaszewska M, Moczulska A, Bugajska J, Berska J, Drozd D, Pietrzyk JA. Which equations should and which should not be employed in calculating eGFR in children? *Adv Med Sci*. 2015;60(1):31-40.
103. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(11):2321-6.
104. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):1999-2009.
105. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Discov Med*. 2012;14(75):133-41.
106. López Santamaria M GM, Murcia J, Diez Pardo JA, Leal N; Frauca E, Camarena C, Hierro L, dela Vega A, Díaz MC, Jara P, Tovar J. . [Prognostic factors in pediatric liver transplantation. Multivariate analysis]. *Cir Pediatr* 2003;38(8):2465-7.
107. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1083-91.

- 108.Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-26.
- 109.Clavien PA, Camargo CA, Jr., Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;220(2):109-20.
- 110.Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, Lenk C, Kim JS, Sterneck M, Schulz KH, Krupski G, Nierhaus A, Ameis D, Burdelski M, Rogiers X. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg*. 2004;240(6):1013-24; discussions 24-6.
- 111.al CDLMMAOBe. Predictos of major posoperative complications in neonatal surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40 (5):363-69.
- 112.Sethi MV, Zimmer J, Ure B, Lacher M. Prospective assessment of complications on a daily basis is essential to determine morbidity and mortality in routine pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2016;51(4):630-3.
- 113.Kazaryan AM, Rosok BI, Edwin B. Morbidity assessment in surgery: refinement proposal based on a concept of perioperative adverse events. *ISRN Surg*. 2013;2013:625093.
- 114.Panwar R, Pal S, Dash NR, Shalimar, Sahni P, Acharya SK, Pande GK, Chattopadhyay TK, Nundy S. Hepatic resection for predominantly large size hepatocellular carcinoma: Early and long-term results from a tertiary care center in India. *Indian J Gastroenterol*. 2016;35(4):280-6.
- 115.Mokart D, Giaoui E, Barbier L, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Guiramand J, Ewald J, Bisbal M, Blache JL, Delpero JR, Leone M, Turrini O. Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality. *J Crit Care*. 2016;31(1):48-53.
- 116.Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am Journal of Transplant*. 2009;9(4):746-57.
- 117.Fanna M, Baptiste A, Capito C, Ortego R, Pacifico R, Lesage F, Moulin F, Debray D, Sissaoui S, Girard M, Lacaille F, Telion C, Elie C, Aigrain Y, Chardot C. Preoperative risk factors for intra-operative bleeding in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2016;20(8):1065-71.

118. Rouillet S, Biais M, Millas E, Revel P, Quinart A, Sztark F. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(4):349-52.
119. De Santis GC, Brunetta DM, Nardo M, Oliveira LC, Souza FF, Cagnolati D, Mente ED, Sankarankutty AK, Covas DT, de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(1):99-105.
120. Benson AB, Burton JR, Jr., Austin GL, Biggins SW, Zimmerman MA, Kam I, Mandell S, Silliman CC, Rosen H, Moss M. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transplant.* 2011;17(2):149-58.
121. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Pettenuzzo T, Ori C. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9271-81.
122. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
123. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology.* 2004;100(2):434-9.
124. Laster ML, Fine RN. Growth following solid organ transplantation in childhood. *Pediatr Transplant.* 2014;18(2):134-41.
125. Issa DH, Alkhouri N. Long-term management of liver transplant recipients: A review for the internist. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(6):361-72.
126. Fonseca-Aten M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(3):153-61.
127. LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011;15(2):128-41.
128. Gladdy RA, Richardson SE, Davies HD, Superina RA. Candida infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(1):16-24.
129. Madan RP, Herold BC. Viral infections in pediatric solid organ transplantation recipients and the impact of molecular diagnostic testing. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):293-300.

130. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(3):195-202.
131. Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Risk factors for development of surgical site infections among liver transplantation recipients: An integrative literature review. *Am J Infect Control.* 2017.
132. Starczewska MH, Giercuskiewicz D, Niewinski G, Kanski A. Perioperative bleeding in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(1):34-40.
133. Corradini SG, Elisei W, De Marco R, Siciliano M, Iappelli M, Pugliese F, Ruberto F, Nudo F, Pretagostini R, Bussotti A, Mennini G, Eramo A, Liguori F, Merli M, Attili AF, Muda AO, Natalizi S, Berloco P, Rossi M. Preharvest donor hyperoxia predicts good early graft function and longer graft survival after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2005;11(2):140-51.
134. Li J, Wang K. Application of elderly donor for liver transplantation. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):10315-20.
135. Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, Uryuhara K, Kasahara M, Takatsuki M, Takeichi T, Kitade H, Sugimoto T, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Inomata Y, Tanaka K. Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):403.
136. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, Zimmerman M, Hong J, Collins TE, Gornbein J, Amersi F, Weaver M, Cao C, Chen T, Hiatt JR, Busuttil RW. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006;243(6):748-53; discussion 53-5.
137. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, Tovikkai C. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplant Proc.* 2012;44(2):505-8.
138. Sabra TA, Okajima H, Yoshizawa A, Okamoto T, Anazawa T, Ygi S, Hata K, Yasuchika K, Taura K, Hatano E, Kaido T, Uemoto S. Portal vein reconstruction using vein grafts in pediatric living donor liver transplantation: Current status. *Pediatr Transplant.* 2017;21(3).

- 139.Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1226-35.
- 140.Dreyzin A, Lunz J, Venkat V, Martin L, Bond GJ, Soltys KA, Sindhi R, Mazariegos GV. Long-term outcomes and predictors in pediatric liver retransplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19(8):866-74.
- 141.Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. The National Cooperative Growth Study. *J Dev Behav Pediatr*. 1994;15(1):1-6.
- 142.Stewart SM, Uauy R, Kennard BD, Waller DA, Benser M, Andrews WS. Mental development and growth in children with chronic liver disease of early and late onset. *Pediatrics*. 1988;82(2):167-72.
- 143.Krull K, Fuchs C, Yurk H, Boone P, Alonso E. Neurocognitive outcome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003;7(2):111-8.
- 144.Schulz KH, Wein C, Boeck A, Rogiers X, Burdelski M. Cognitive performance of children who have undergone liver transplantation. *Transplantation*. 2003;75(8):1236-40.
- 145.Guest Je HJ. Nutritional aspects of Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 227-35.
- 146.Matinlauri IH, Nurminen MM, Hockerstedt KA, Isoniemi HM. Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1155-60.
- 147.Lee DS, Gil WH, Lee HH, Lee KW, Lee SK, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Hyon WS, Kim GS, Paik SW, Koh KC, Joh JW. Factors affecting graft survival after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2255-6.
- 148.Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, Chand D, Lin JJ, Patel HP, Mitsnefes M. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010;14(1):52-60.
- 149.Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transplant*. 2012;18(10):1140-6.

150. Abbas A LA, Pillai S, . Cellular and Molecular Immunology: Saunders - Elsevier; 2011.
151. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658-63.
152. Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transplant Int*. 2010;23(10):971-83.
153. Nacif LS, Pinheiro RS, Pecora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, D'Albuquerque LC. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(3):212-5.
154. Chen W, Lee S, Colby J, Kluger J, Ashaye A, Tongbram V, Baker E, Mather J, Coleman CI, White CM. The Impact of Pre-Transplant Red Blood Cell Transfusions in Renal Allograft Rejection. The Impact of Pre-Transplant Red Blood Cell Transfusions in Renal Allograft Rejection. *AHRQ Technology Assessments*. Rockville (MD)2012.
155. Wang FS, Yamaguchi Y, Furuhashi T, Uchino S, Kihara S, Yamada S, Mori K, Ogawa M. Recipient blood pre-transplant transfusion prolongs hepatic allograft survival in rats. *J Surg Res*. 2006;135(1):52-60.
156. Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(3):274-80.
157. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):690-701.
158. van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, van de Velde C, Cancer R, Blood transfusion study g. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg*. 2001;88(2):267-72.
159. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1523-5.
160. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, Lapointe R, Roy A. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center. *Transplantation*. 2012;93(12):1276-81.

161. Jawan B, de Villa V, Luk HN, Wang CS, Huang CJ, Chen YS, Wang CC, Cheng YF, Huang TL, Eng HL, Liu PP, Chiu KW, Chen CL. Perioperative normovolemic anemia is safe in pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77(9):1394-8.
162. Chen CL, Concejero A, Wang CC, Wang SH, Lin CC, Liu YW, Yong CC, Yang CH, Lin TS, Chiang YC, Jawan B, Huang TL, Cheng YF, Eng HL. Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2672-9.
163. Mizuta K, Sanada Y, Wakiya T, Urahashi T, Umehara M, Egami S, Hishikawa S, Okada N, Kawano Y, Saito T, Hayashida M, Takahashi S, Yoshino H, Shimizu A, Takatsuka Y, Kitamura T, Kita Y, Uno T, Yoshida Y, Hyodo M, Sakuma Y, Fujiwara T, Ushijima K, Sugimoto K, Ohmori M, Ohtomo S, Sakamoto K, Nakata M, Yano T, Yamamoto H, Kobayashi E, Yasuda Y, Kawarasaki H. Living-donor liver transplantation in 126 patients with biliary atresia: single-center experience. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4127-31.
164. Yuasa T, Niwa N, Kimura S, Tsuji H, Yurugi K, Egawa H, Tanaka K, Asano H, Maekawa T. Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. *Transfusion*. 2005;45(6):879-84.
165. Huang CJ, Cheng KW, Chen CL, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Jawan B, Wang CH. Predictive factors for pediatric patients requiring massive blood transfusion during living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013;18:443-7.
166. Jin SJ, Kim SK, Choi SS, Kang KN, Rhyu CJ, Hwang S, Lee SG, Namgoong JM, Kim YK. Risk factors for intraoperative massive transfusion in pediatric liver transplantation: a multivariate analysis. *Int J Med Sci*. 2017;14(2):173-80.
167. Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, McMaster P, Tisone G, Warwick J, Buckels JA. Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75(5):339-44.
168. Diab YA, Wong EC, Luban NL. Massive transfusion in children and neonates. *Br J Haematol*. 2013;161(1):15-26.
169. Inghilleri G. Prediction of transfusion requirements in surgical patients: a review. [Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine]. 2009;11:10-9.

170. Garcia-Gil FA, Luque P, Ridruejo R, Tome-Zelaya E, Guemes A, Serrano MT, Barrao ME. Liver transplant, in emergency 0 (UNOS Status 1). *Transplant Proc.* 2006;38(8):2465-7.
171. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(3):789-91.
172. Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transplant.* 2008;14(7):923-31.
173. Ulukaya S, Acar L, Ayanoglu HO. Transfusion requirements during cadaveric and living donor pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):332-7.
174. Barcelona SL, Thompson AA, Cote CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(10):814-30.
175. Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Lee KW, Joh JW, Woo DH, Kwon GY, Oh HY, Kim YG, Huh WS, Kim DJ, Kim GS, Lee SK, Lee BB. Prognostic factors affecting graft and patient survival in cadaveric and living kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(7):2038-9.