

MICHELE LUGLIO

**Avaliação da hipercloremia e outros marcadores bioquímicos
na evolução de pacientes pediátricos submetidos a
transplante hepático**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Artur Figueiredo Delgado

**São Paulo
2023**

MICHELE LUGLIO

**Avaliação da hipercloremia e outros marcadores bioquímicos
na evolução de pacientes pediátricos submetidos a
transplante hepático**

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

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Artur Figueiredo Delgado

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Luglio, Michele

Avaliação da hiperclorêmia e outros marcadores
bioquímicos na evolução de pacientes pediátricos
submetidos a transplante hepático / Michele Lugio.
-- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Artur Figueiredo Delgado.

Descritores: 1.Criança 2.Transplante de fígado
3.Cloreto 4.Sódio 5.Unidade de terapia intensiva
pediátrica 6.Injúria renal aguda 7.Desequilíbrio
hidroeletrolítico 8.Prognóstico

USP/FM/DBD-156/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Nathalia, sempre ao meu lado me apoiando e compreendendo os momentos de maior dedicação ao trabalho, obrigado por todo apoio e compreensão sempre. Te amo.

Aos meus pais, Carmine e Sandra, que sempre me incentivaram a perseguir meus sonhos, sem o esforço e suporte de vocês nada disso seria possível. Obrigado por sempre estarem ao meu lado, em todos os momentos.

Ai miei amati e indimenticabili nonno Michele e nonna Domenica. Il tuo sudore e il tuo sangue sono la nostra più grande ispirazione. Ti amo tantissimo. Saudades eternas.

Aos meus irmãos Isabella e Gabriel, sempre apoiando e torcendo para cada nova empreitada.

Aos meus tios-pais Nunzio, Regina, Vittorio, Ettore, e meus primos-irmãos Natalia, Giancarlo e Bruno, que sempre me incentivaram e torceram por mim.

Aos meus sogros David e Eliane, meus cunhados Maria e Diego, e meu lindo sobrinho Benicio, obrigado por todo apoio e companheirismo.

Ao meu filho canino Café, e meus sobrinhos caninos Nutella e Ricota, que nos ensinam sobre o amor em sua forma mais pura, sempre ao nosso lado não importa o que aconteça.

Aos amigos da Panela Almeida Prado, meus irmãos que a faculdade me deu. Com vocês aprendi e aprendo sempre, obrigado por estar sempre conosco.

A todos os pacientes, sem vocês não existe ciência e não existe conhecimento que valha a pena ser produzido ou compartilhado, obrigado por ensinar-nos sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao grande mestre Prof. Dr. Artur Figueiredo Delgado, meu orientador e amigo, uma pessoa fantástica e fonte de inspiração e admiração. Obrigado por sempre ensinar, incentivar e apoiar. Sua dedicação e suporte foram fundamentais para essa tese e para meu desenvolvimento como médico.

Ao Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho, grande incentivador e apoiador da ciência em nosso serviço, outra fonte de inspiração. Obrigado pelo apoio e por sempre estar a disposição para qualquer suporte nos desafios da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Uenis Tannuri e a Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri, nossos professores da cirurgia infantil e transplante hepático. Sua dedicação aos pacientes é um espelho a todos os profissionais envolvidos no cuidado a saúde.

Aos colegas e amigos da equipe médica da UTI Pediátrica do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pessoas que admiro e levo no coração. Médicos fantásticos, de conhecimento e amor pela profissão que são grandes inspirações.

Aos residentes, que passaram e que estão conosco agora. Vocês são um dos estímulos para continuarmos nessa jornada.

Aos colegas da fisioterapia, enfermagem e equipe multiprofissional, sempre dedicados ao trabalho e cuidados dos nossos pacientes.

À equipe da UTI e Semi-intensiva do Hospital Sírio-Libanês. Colegas, mas acima de tudo, amigos que sempre me incentivaram e apoiaram nessa jornada.

Aos pacientes, novamente, sem vocês nenhum conhecimento, aprendizado ou ciência fazem sentido. Obrigado por tudo.

*"All we have to decide is what to do
with the time that is given to us."*

J. R. R. Tolkien

*"Cu 'o tiempo e cc'a paglia
s'ammaturano 'e sovero."*

Proverbio Napolitano

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos gerais do transplante hepático pediátrico	2
1.2 Aspectos cirúrgicos do transplante hepático pediátrico	5
1.3 Aspectos e cuidados anestésicos no transoperatório do transplante hepático	7
1.4 Cuidados pós-operatórios e complicações	9
1.5 Disfunção renal aguda e distúrbios eletrolíticos	16
1.6 Indicadores prognósticos e de disfunção orgânica	24
1.7 Justificativa	29
1.8 Hipótese	29
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 MÉTODOS	33
3.1 Revisão sistemática da literatura	34
3.2 Local e casuística	36
3.3 Critérios de inclusão	37
3.4 Critérios de exclusão	37
3.5 Desenho do estudo e protocolo de acompanhamento	38
3.6 Métodos estatísticos	40
4 RESULTADOS	44
4.1 Revisão sistemática	45
4.2 Estudo coorte retrospectivo	49
5 DISCUSSÃO	85
6 CONCLUSÕES	101
7 ANEXOS	104
8 REFERÊNCIAS	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	- Anion-Gap
AST	- Aspartato amino-transferase
AVB	- Atresia de vias biliares
BH	- Balanço hídrico
BTF	- Bilirrubinas totais e frações
CMV	- Citomegalovírus
DO ₂	- Oferta tecidual de oxigênio
DU	- Débito urinário
EBV	- Epstein-Bahr Vírus
FO	- <i>Fluid overload</i>
HR	- <i>Hazard-ratio</i>
IA	- Inteligência artificial
ICR-HCFMUSP	- Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IO	- Índice de oxigenação
KDIGO	- <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDLT	- <i>Living donor liver transplantation</i>
LRA	- Lesão renal aguda
MELD	- <i>Model for end-stage liver disease</i>
MELD-Na	- <i>Model for end-stage liver disease with serum sodium</i>
OR	- <i>Odds-ratio</i>
PARDS	- <i>Pediatric acute respiratory distress syndrome</i>
PELD	- <i>Pediatric End-stage Liver Disease</i>
PELOD	- <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PFC	- Plasma fresco congelado
PFIC	- <i>Progressive familial intra-hepatic colesthasis</i>

PIM	- <i>Pediatric index of mortality</i>
POI	- Pós-operatório imediato
PRES	- <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>
PRISM	- <i>Pediatric risk of mortality</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting items for systematic reviews and meta-analysis guidelines</i>
PTF	- Proteínas totais e frações
RAI	- <i>Renal angina index</i>
S _{CL}	- Concentração de cloreto sérico
S _{Cr}	- Concentração de creatinina sérica
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
S _K	- Concentração de potássio sérico
S _{Na}	- Concentração de sódio sérica
TFG	- Taxa de filtração glomerular
TP	- Tempo de protrombina
TRALI	- Transfusion related acute lung injury
TSR	- Terapia substitutiva renal
TTPa	- Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	- Unidade de terapia intensiva pediátrica
VIS	- <i>Vasoactive inotropic score</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais etiologias para indicação de transplante hepático em crianças	3
Quadro 2 - Principais complicações em pacientes submetidos a transplante hepático.....	15
Quadro 3 - Critérios diagnósticos e classificatórios de LRA (pRIFLE, AKIN e KDIGO).....	19
Quadro 4 - Critérios de busca em bases de dados, utilizados para a revisão sistemática	35
Quadro 5 - Avaliação de viés dos estudos incluídos na avaliação qualitativa.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de anastomoses vasculares e biliodigestiva no LDLT	5
Figura 2 - Cálculo do RAI	20
Figura 3 - Organograma de coleta de dados clínicos e laboratoriais do estudo	39
Figura 4 - Exemplos de comportamentos lineares avaliados nos modelos EEG.....	41
Figura 5 - Fluxograma PRISMA de identificação e inclusão de artigos para revisão sistemática.....	45
Figura 6 - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos estudos incluídos na avaliação qualitativa com hipercloremia x prognóstico	47
Tabela 2 - Descrição das características basais dos pacientes, segundo grupo de S _{CL} na admissão e resultados de testes estatísticos	50
Tabela 3 - Distribuição dos diagnósticos de base entre os grupos de S _{CL} na admissão	51
Tabela 4 - Distribuição das complicações relacionadas ao transplante entre os grupos de S _{CL} a admissão.....	52
Tabela 5 - Distribuição das causas base de óbito entre grupos de S _{CL} a admissão	53
Tabela 6 - Descrição de parâmetros avaliados ao longo do tempo em diferentes momentos de avaliação, segundo grupo de S _{CL} a admissão	54
Tabela 7 - Resultado das comparações do escore PELOD-2, pH arterial e S _{Na} entre os grupos de S _{CL} a admissão e momentos independentes.....	57
Tabela 8 - Resultado das comparações de lactato arterial entre grupos de S _{CL} na admissão e diferentes momentos.....	58
Tabela 9 - Resultado das comparações do escore VIS entre os grupos de S _{CL} na admissão e diferentes momentos:.....	59
Tabela 10 - Resultado das comparações de S _{CL} ao longo da internação entre os grupos de S _{CL} na admissão e diferentes momentos	60
Tabela 11 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do indicador tempo de internação a alta	66
Tabela 12 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do indicador tempo de mortalidade em 28 dias	67
Tabela 13 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do tempo de ventilação mecânica.....	68
Tabela 14 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do tempo de DVA.....	69

Tabela 15 - LRA segundo características basais dos pacientes e resultado das análises não-ajustadas e ajustadas.....	70
Tabela 16 - LRA moderada e grave (KDIGO estágios 2 e 3) segundo características basais dos pacientes e resultado das análises não-ajustadas e ajustadas.....	73
Tabela 17 - Descrição dos parâmetros avaliados ao longo da internação, segundo o indicador mortalidade e momentos de avaliação	76
Tabela 18 - Resultado das comparações do bicarbonato arterial entre os desfechos (mortalidade) e momentos.....	78
Tabela 19 - Resultado das comparações dos valores de AST entre os desfechos (mortalidade) e momentos.....	79
Tabela 20 - Resultados das comparações de S_{Na} , pH arterial e AG entre os desfechos (mortalidade) e momentos.....	80
Tabela 21 - Discriminação de sensibilidade, especificidade e classificação correta para diferentes valores de corte de RAI x LRA moderada/grave com 72 horas de UTI.....	84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores médios de S_{CL} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	61
Gráfico 2 - Valores médios de S_{Na} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	62
Gráfico 3 - Valores médios de S_K (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	62
Gráfico 4 - Valores médios de AG em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	63
Gráfico 5 - Valores médios de Lactato Arterial (mg/dL) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	63
Gráfico 6 - Valores médios de pH Arterial em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	64
Gráfico 7 - Valores médios de PELOD-2 em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão:	64
Gráfico 8 - Valores médios de VIS em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	65
Gráfico 9 - Valores médios de IO em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão	65
Gráfico 10 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade em 28 dias, segundo grupo de S_{CL} a admissão	67
Gráfico 11 - Valores médios de S_{Na} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade.....	81
Gráfico 12 - Valores médios de S_K (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade	81
Gráfico 13 - Valores médios de Bicarbonato Arterial (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade	82
Gráfico 14 - Valores médios de pH Arterial em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade	82

Gráfico 15 - Valores médios de AG em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade	83
Gráfico 16 - Valores médios de AST (UI/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade	83
Gráfico 17 - Curva ROC da Performance do RAI para determinação de LRA moderada/grave com 72 horas de internação em UTI	84

RESUMO

Luglio M. *Avaliação da hipercloremia e outros marcadores bioquímicos na evolução de pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Conhecer diferentes marcadores relacionados a pior prognóstico e complicações do pós-operatório de transplante hepático pode melhorar a condução clínica desses pacientes e otimizar alocação de recursos. Ainda são pouco conhecidos os efeitos de diferentes distúrbios eletrolíticos em pacientes pediátricos transplantados hepáticos. Objetivou-se avaliar a relação entre hipercloremia a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e outros marcadores bioquímicos e escores de disfunção orgânica, no prognóstico desses pacientes. Foi realizado um estudo coorte retrospectivo incluindo pacientes submetidos a transplante hepático no ICR-HCFMUSP no período de 2015 a 2019. Pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não os de exclusão foram incluídos no estudo, sendo seguidos pelo período de permanência na UTI, divididos em dois grupos conforme os valores de SCL, hipercloremia e não-hipercloremia. Dados de base, incluindo idade, sexo, escores PELD, MELD e PIM-3, entre outros, foram obtidos. Sequencialmente, no pós-operatório, foram analisados valores de diferentes eletrólitos séricos, marcadores bioquímicos e indicadores de disfunção orgânica. O desfecho primário principal foi tempo de permanência em UTI. Outros desfechos de interesse incluíram: mortalidade em até 28 dias, PELOD-2 sequencial, ocorrência e estágio de LRA pelo KDIGO, tempo livre de ventilação mecânica e tempo livre de droga vasoativa. Foi realizada análise estatística, incluindo diferentes testes como Chi-quadrado, testes exatos, teste t, testes de Mann-Whitney, equações de estimação generalizadas (EEG), comparações múltiplas de Bonferroni, além de análise de sobrevida e regressões de Cox e logísticas (bivariadas e múltiplas). Foi considerado um erro tipo 1 ou alfa de 5% para significância estatística. Um total de 143 pacientes foram incluídos no estudo. O diagnóstico de base mais prevalente foi atresia de vias biliares (62,9%). Vinte e sete pacientes evoluíram a óbito (18,9%), com disfunção do enxerto constituindo a principal causa de morte (29,6%). Quanto a avaliação longitudinal dos dados, os escores PELOD-2, VIS, além do lactato arterial e do ânion-gap corrigido pela albumina apresentaram comportamento médio diferente entre os grupos hipercloremia e não-hipercloremia. Quanto ao tempo de internação, a

análise de sobrevida mostrou, após ajustes para variáveis de confusão, que a presença de hiponatremia durante a internação (HR 0,416; IC95% 0,279-0,621; $p < 0,001$) e os valores de PIM-3 (HR 0,522; IC95% 0,353-0,772; $p = 0,001$) associaram-se a menores chances de alta vivo. Os valores de PIM-3 apresentaram associação significativa com mortalidade em 28 dias, mesmo após ajuste para as demais variáveis (HR 1,592; IC95% 1,165-2,177; $p = 0,004$). No mesmo contexto, o risco de ventilação mecânica foi 53,8% menor em pacientes submetidos a transplante intervivos ($p = 0,014$) e cada 1% de aumento na mortalidade predita por PIM-3 elevou o risco de ventilação mecânica em 47,5%, independente das demais variáveis ($p = 0,006$). O risco de necessidade de drogas vasoativas (DVA) foi 50,1% menor em pacientes submetidos a transplante hepático intervivos ($p = 0,024$) e cada 1% de aumento na mortalidade predita por PIM-3 elevou o risco de necessidade de DVA em 52%, independente das demais variáveis ($p = 0,003$). Cinquenta e dois pacientes do total apresentaram LRA (36,3%). Nas análises ajustadas para diferentes fatores de confusão, a presença de hipernatremia (ORajustado 3,49; IC95% 1,32-9,23; $p = 0,012$), de hiponatremia (ORajustado 4,24; IC95% 1,52-11,85; $p = 0,006$) e os valores de PIM-3 (OR 3,052; IC95% 1,56-5,97; $p = 0,001$) apresentaram associação significativa com o desenvolvimento de LRA moderada/grave (KDIGO 2 e 3). O índice de angina renal (RAI) foi avaliado com 12 horas de internação em UTI quanto sua performance para predição de LRA moderada/grave com 72 horas de internação por meio de curva ROC (AUC = 0,7528) com valor de corte ideal maior ou igual a 10 (índice Youden = 0,40). A presença de hiperclôremia a admissão não se associou a nenhum dos desfechos de interesse do estudo. As diferenças no comportamento evolutivo da lactatemia arterial entre pacientes com e sem hiperclôremia se concentraram no primeiro dia de internação, quando avaliados conjuntamente com os valores longitudinais dos escores PELOD-2, mais elevados em pacientes não-hiperclorêmicos, pode-se supor que valores de SCL refletem uma ressuscitação fluídica inicial mais vigorosa. As disnatremias e os valores de mortalidade predita por PIM-3 associaram-se a maiores incidências de LRA moderada/grave em nossa casuística. O RAI mostrou boa performance discriminatória individual para desenvolvimento de LRA moderada/grave com 72 horas de internação.

Descritores: Criança; Transplante de fígado; Cloreto; Sódio; Unidade de terapia intensiva pediátrica; Injúria renal aguda; Desequilíbrio hidroeletrólítico; Prognóstico.

ABSTRACT

Luglio M. *Evaluation of hyperchloremia and other biochemical markers in the evolution of pediatric patients undergoing liver transplantation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

The knowledge of different markers related to worse prognosis and postoperative complications in liver transplant patients can improve the clinical management of these patients and optimize resource allocation. The effects of different electrolyte disorders in pediatric liver transplant patients are still poorly understood. The objective of this study was to evaluate the relationship between hyperchloremia at admission to the intensive care unit (ICU) and other biochemical markers and organic dysfunction scores in the prognosis of these patients. A retrospective cohort study was carried out including patients undergoing liver transplantation at ICR-HCFMUSP from 2015 to 2019. Patients who met the inclusion criteria and not the exclusion criteria were included in the study and followed up during the ICU stay, divided into two groups according to serum chloride levels (SCL), hyperchloremia and non-hyperchloremia. Baseline data, including age, gender, PELD, MELD, and PIM-3 scores, among others, were obtained. Subsequently, postoperative values of different serum electrolytes, biochemical markers, and organic dysfunction indicators were analyzed. The primary outcome was the length of ICU stay. Other outcomes of interest included: mortality within 28 days, sequential PELOD-2, occurrence, and stage of LRA by KDIGO, time free of mechanical ventilation, and time free of vasoactive drugs. Statistical analysis was performed, including different tests such as Chi-square, exact tests, t-test, Mann-Whitney tests, generalized estimation equations (GEE), Bonferroni's multiple comparisons, as well as survival analysis and Cox and logistic regression (bivariate and multiple). A type 1 or alpha error of 5% was considered for statistical significance. A total of 143 patients were included in the study. The most prevalent baseline diagnosis was biliary atresia (62.9%). Twenty-seven patients died (18.9%), with graft dysfunction being the main cause of death (29.6%). Regarding the longitudinal evaluation of data, the PELOD-2 scores, VIS, as well as arterial lactate and albumin-corrected anion-gap showed different mean behavior between hyperchloremia and non-hyperchloremia groups. Regarding length of hospital stay, survival analysis showed, after adjustment for confounding variables, that the presence of hyponatremia during hospitalization (HR

0.416, 95% CI 0.279-0.621; $p < 0.001$) and PIM-3 values (HR 0.522, 95% CI 0.353-0.772; $p = 0.001$) were associated with lower chances of alive discharge. PIM-3 values were significantly associated with 28-day mortality, even after adjustment for other variables (HR 1.592, 95% CI 1.165-2.177; $p = 0.004$). In the same context, the risk of mechanical ventilation was 53.8% lower in patients undergoing living donor liver transplantation ($p = 0.014$), and every 1% increase in predicted mortality by PIM-3 increased the risk of mechanical ventilation by 47.5%, independent of other variables ($p = 0.006$). The risk of vasoactive drug (DVA) use was 50.1% lower in patients undergoing living donor liver transplantation ($p = 0.024$), and every 1% increase in predicted mortality by PIM-3 increased the risk of DVA use by 52%, independent of other variables ($p = 0.003$). A total of 52 patients presented LRA (36.3%). In adjusted analyses for different confounding factors, the presence of hypernatremia (adjusted OR 3.49, 95% CI 1.32-9.23; $p = 0.012$), hyponatremia (adjusted OR 4.24, 95% CI 1.52-11.85; $p = 0.006$), and PIM-3 values (OR 3.052, 95% CI 1.56-5.97; $p = 0.001$) showed significant association with the development of moderate/severe AKI (KDIGO 2 and 3). The renal angina index (RAI) was evaluated with 12 hours of ICU admission regarding its performance for predicting moderate/severe AKI with 72 hours of hospitalization through ROC curve (AUC = 0.7528) with an ideal cutoff value of 10 or higher (Youden index = 0.40). The presence of hyperchloremia at admission did not associate with any of the study's outcomes of interest. Differences in the arterial lactate evolution between patients with and without hyperchloremia were concentrated on the first day of hospitalization when evaluated together with the longitudinal values of the PELOD-2 scores, higher in non-hyperchloremic patients, suggesting that SCL values reflect a more vigorous initial fluid resuscitation. Dysnatremias and PIM-3 predicted mortality values were associated with higher incidences of moderate/severe AKI in our casuistry. The RAI showed good individual discriminative performance for the development of moderate/severe AKI with 72 hours of hospitalization.

Descriptors: Child; Liver transplantation; Chloride; Sodium; Pediatric intensive care unit; Acute kidney injury; Water-electrolyte imbalances; Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais do transplante hepático pediátrico

O transplante hepático tem sido bem-sucedido no tratamento de pacientes pediátricos com insuficiência hepática terminal (Spada *et al.*, 2009). A possibilidade de empregar técnicas como *split-liver* e doadores-vivos tem diminuído os tempos de espera para realização do transplante, com impactos substanciais na sobrevida dos pacientes, mudando o enfoque principal do seguimento de pacientes pediátricos com doença hepática terminal da obtenção de um novo órgão, para o seguimento a longo prazo e potencial melhor prognóstico pós-transplante (Spada *et al.*, 2009).

Desde 2006, a lista de espera para transplante de fígado passou a ser organizada em ordem de gravidade, com os candidatos listados conforme escores como o *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD) e o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), levando-se em consideração a intensidade da disfunção apresentada, com preferência para o paciente com quadro de disfunção hepática mais crítica (Tannuri e Tannuri, 2014).

A principal indicação para transplante hepático em populações pediátricas é a colestase extra-hepática, na forma da atresia de vias biliares (AVB), perfazendo até cerca de 60% das indicações de transplante, segundo algumas casuísticas (Spada *et al.*, 2009; Tannuri e Tannuri, 2014). Outras indicações incluem: as colestases intra-hepáticas (doença de

Alagille, *progressive familial intrahepatic cholestasis* - PFIC), doenças metabólicas (doença de Wilson, erros inatos do metabolismo, distúrbios do ciclo da ureia), insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, além de doenças vasculares e tumores primários do fígado (McDiarmid *et al.*, 2004a) (Quadro 1).

Quadro 1 - Principais etiologias para indicação de transplante hepático em crianças

Doenças Colestáticas	Atresia de vias biliares
	Síndrome de Alagille
	Colestase Idiopática
	Cisto de colédoco
Doenças Metabólicas	Colestase induzida por nutrição parenteral
	Deficiência de alfa-1 antitripsina
	Doença de Wilson
	Tirosinemia
	Defeitos do Ciclo da Ureia
Tumores	Mitocondriopatias
	Crigle-Najjar
	Hepatoblastoma
Vasculares	Hemangiotelioma
	Carcinoma Hepatocelular
	Síndrome de Budd-Chiari
Cirrose Hepática	Trombose de veia porta
	Hepatite B
	Hepatite C
	Hepatite neonatal
Hepatite Fulminante	Hepatite autoimune
	Hepatite A
	Hepatite B
	Toxicidade por drogas
	Outros vírus (EBV, CMV, Febre Amarela...)
	Criptogênica

Fonte: McDiarmid *et al.* (2004a).

Entre as contraindicações para a realização de transplante hepático, inclui-se: presença de doença maligna extra-hepática irresssecável; sepse ou infecção sistêmica não-controlada; disfunção orgânica terminal sem

expectativa de recuperação pós-transplante; disfunção neurológica grave e irreversível; malformações não corrigíveis e limitadoras da vida de órgãos críticos (coração, pulmões e rins) (Cuenca *et al.*, 2017; Pham e Miloh, 2018).

A avaliação por uma equipe multidisciplinar é essencial no seguimento e preparo do paciente antecedendo a realização do transplante hepático, com especial atenção ao manejo de outras disfunções orgânicas que já possam estar presentes, estado nutricional, metabólico e aspectos psicossociais do paciente e dos principais cuidadores (Cuenca *et al.*, 2017; Pham e Miloh, 2018; Schneemann *et al.*, 2020). Entre as medidas tomadas no seguimento, destacam-se avaliação vacinal e imunológica; condições de exposição prévia a Epstein-Barr vírus (EBV) e Citomegalovírus (CMV); suporte nutricional agressivo, uma vez que o quadro nutricional tem forte associação com o prognóstico pós-transplante; avaliação de função renal e hepática; realização de ecocardiograma, radiografia de tórax, eletrocardiograma; além de manejos específicos de cada condição de base (Pham e Miloh, 2018).

Progressos nas técnicas operatórias, cuidado anestésico e seguimento intensivo pós-operatório, bem como o advento de novas drogas imunossupressoras, modificou sobremaneira o prognóstico dos pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático, elevando a sobrevida em 5 anos pós-transplante para valores entre 67% e 80% em centros brasileiros (Mesquita *et al.*, 2008; Tannuri e Tannuri, 2014).

1.2 Aspectos cirúrgicos do transplante hepático pediátrico

A primeira cirurgia de transplante hepático data de 1963, quando Thomas Starzl realizou o transplante hepático de um paciente de 2 anos de idade portador de AVB. Até a década de 1980, a única opção disponível para transplante hepático em crianças era o transplante de fígado inteiro de doador falecido e peso próximo ao do paciente, o que implicava em longos tempos de espera em fila de transplante e alta mortalidade de pacientes com doenças do fígado (Spada *et al.*, 2009; Pham e Miloh, 2018).

Atualmente a maioria dos transplantes hepáticos pediátricos consiste de variações de técnicas para uso de fígados reduzidos, desde a redução de fígados de doadores falecidos (*split liver*), até mesmo técnicas de transplante hepático intervivos ou *living donor liver transplantation* (LDLT) (Pham e Miloh, 2018) (Figura 1).

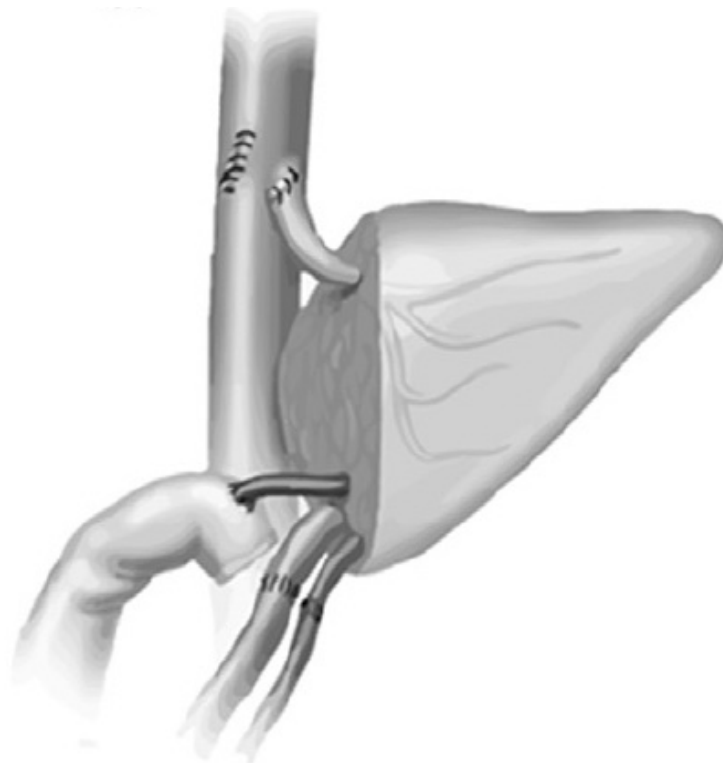


Figura 1 - Esquema de anastomoses vasculares e biliodigestiva no LDLT [Fonte: Cuenca *et al.* (2017)]

O enxerto hepático deve conter volume suficiente de hepatócitos, com um peso ideal encontrando-se em torno de 1% a 3% do peso do receptor (Cuenca *et al.*, 2017). O amplo conhecimento anatômico do fígado é condição essencial para aplicação dessas técnicas, permitindo adequada partição dos lobos hepáticos, os quais contam com vascularização e redes biliares próprias (Tannuri e Tannuri, 2014; Pham e Miloh, 2018).

Uma incisão subcostal bilateral é realizada, com o procedimento se iniciando com a hepatectomia do fígado doente no receptor, a qual é marcada por dificuldades inerentes a presença de hipertensão portal, aderências resultantes de cirurgias prévias e distúrbios de coagulação no contexto da insuficiência hepática. Seguem-se as anastomoses das Veias Hepáticas, com suas variações técnicas (*piggy-back* e anastomose intercaval), anastomose de veia cava e de artéria hepática. Nos pacientes pediátricos de pequeno porte, a veia cava é parcial ou totalmente ocluída nesse momento, podendo levar a instabilidade hemodinâmica (Tannuri e Tannuri, 2014; Cuenca *et al.*, 2017).

Após completada a anastomose portal, o fígado é reperfundido antes do desclampamento da veia hepática. É fase de importante atenção durante o transoperatório, uma vez que grandes oscilações de volemia, além de distúrbios eletrolíticos e acidose metabólica podem ocorrer, necessitando de pronto manejo pela equipe anestésica (Cuenca *et al.*, 2017). Segue-se a reconstrução biliar, podendo variar de hepaticojejunostomia até coledococoledocostomia, a depender de condições anatômicas e peso do receptor.

O passo final consiste no fechamento em planos da parede abdominal, sendo que em casos de enxertos proporcionalmente grandes para o receptor, pode ser necessário o fechamento apenas da camada cutânea, uso de curativos flexíveis ou com pressão negativa (Cuenca *et al.*, 2017).

1.3 Aspectos e cuidados anestésicos no transoperatório do transplante hepático

A presença de comorbidades e acometimento multissistêmico da doença hepática impõe desafios ao manejo anestésico dos pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático. Parte desses desafios pode ser contornada com a presença de um time de anestesistas dedicado e especializado no manejo transoperatório desses pacientes (Ballard *et al.*, 2022). Trata-se de uma medida relativamente simples e com amplos benefícios ao prognóstico desses pacientes.

Na fase pré-anepática, que antecede o clampeamento do suprimento sanguíneo ao fígado nativo, um dos grandes desafios que se impõe é a necessidade de preparo para grandes volumes de perdas sanguíneas. Fatores como coagulopatia, plaquetopenia e hipertensão portal com presença de grande circulação colateral predispõem o receptor a altas perdas de sangue. Para isso, há necessidade de reservas de hemoderivados, presença de acesso venoso central para coleta seriada de exames e para administração de medicamentos, além de acesso arterial para monitorização de pressão arterial contínua (Jin *et al.*, 2017).

Paralelamente, cuidados com o desenvolvimento de coagulopatia de consumo e necessidades de transfusão de plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado e concentrado de plaquetas são pontos de atenção ao cuidado transoperatório. Correlação entre resultados de testes laboratoriais, como dosagem de fibrinogênio, contagem de plaquetas, tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPa), e dados de sangramento intraoperatório (em contato direto com a equipe de cirurgiões) devem ser realizados, de modo a permitir um melhor manejo pelo anestesista (Goobie e Haas, 2016).

Na fase anepática, iniciada no momento da oclusão do fluxo sanguíneo ao fígado e terminando com a reperfusão do enxerto implantado, atenção especial deve ser dada às oscilações hemodinâmicas advindas do clampeamento da veia cava inferior, que pode limitar a pré-carga cardíaca em 50%, e às mudanças metabólicas que são exacerbadas pela rápida transfusão de hemoderivados nesse período (Hall e Dhir, 2013). Hipotensão, com necessidade de administração de altos volumes de cristaloides, albumina e hemoderivados e início de infusão de agentes vasopressores, além de acidose metabólica, hipercalemia e hipoglicemia são eventos que devem ser agressivamente manejados.

A reperfusão hepática inicia a fase pós-anepática, com objetivos que incluem otimizar a perfusão do enxerto e obtenção de um adequado balanço hemostático. A manutenção de um débito cardíaco e oferta tecidual de oxigênio (DO_2) adequados são obtidos por meio de administração de fluidos, hemoderivados e drogas vasoativas. Um bom manejo dessa fase pode ter impactos em complicações como trombozes venosas e isquemia ao enxerto (Ballard *et al.*, 2022).

1.4 Cuidados pós-operatórios e complicações

O manejo clínico pós-operatório dos pacientes submetidos a transplante hepáticos deve ser guiado por protocolos institucionais que sigam, em linhas gerais, as recomendações internacionais de cuidado ao paciente criticamente doente. O Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP) conta com seu protocolo institucional norteando os cuidados a esses pacientes (ICR-HCFMUSP, 2021).

Em linhas gerais, os cuidados intensivos se concentram no manejo de instabilidade hemodinâmica, controle dos efeitos hepáticos e sistêmicos da lesão de isquemia e reperfusão hepática, monitorização e controle de coagulopatia e sangramentos, suporte respiratório, manejo de disfunção renal, preservação neurológica, controle e rastreamento infeccioso, analgesia e controle da recuperação de função do enxerto e imunossupressão.

A hipotensão é um dos eventos mais comuns no pós-operatório imediato, contando com resquícios do *status* hiperdinâmico do paciente cirrótico pré-transplante, oscilações de volemia do transoperatório e a própria síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) resultante do trauma cirúrgico de grande porte (Kumar *et al.*, 2009; Amaral *et al.*, 2019). Manejo fluídico para manutenção de euvolemia, além de ação vasopressora com administração de noradrenalina são medidas indicadas para controle da instabilidade hemodinâmica.

A lesão de isquemia-reperfusão é um evento inevitável no transplante hepático (Kumar *et al.*, 2009). Trata-se de um processo de lesão multifatorial

com disfunção celular, liberação de mediadores inflamatórios, intensificado no processo de interrupção e restituição do fluxo sanguíneo, produzindo mediadores com capacidade de influenciar a função do enxerto (Amaral *et al.*, 2019). A fase de reperfusão apresenta implicações no manejo imunológico dos receptores. Com 1 a 2 horas da reperfusão, tem-se início uma fase de estresse oxidativo e processo inflamatório (Amaral *et al.*, 2019). Com 6 horas até 2 dias do evento, ocorre lesão celular e ativação de células imunocompetentes (células de Kupfer e neutrófilos) (Razonable *et al.*, 2011; Amaral *et al.*, 2019).

O sangramento pós-operatório deve ser monitorado por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais. O sangramento precoce, ocorrendo dentro das primeiras 12 horas pós-transplante pode ter relação com graus variáveis de disfunção do enxerto, coagulopatia dilucional, hipocalcemia, hipotermia, acidose metabólica, coagulopatia e complicações de ordem cirúrgica (Alkozai *et al.*, 2009). No manejo da coagulopatia pós-transplante hepático, deve-se considerar sempre o risco de trombose, em especial a trombose de artéria hepática (Amaral *et al.*, 2019). Além disso, apesar de não existirem protocolos transfusionais universais, com grande variabilidade de condutas entre os diferentes centros transplantadores, evidências apontam para um aumento de morbimortalidade associada a uso de hemoderivados, potencialmente relacionado a infecções e outras complicações (Amaral *et al.*, 2019). Na maioria dos casos, a administração de hemoderivados é suficiente para compensar a maioria dos eventos hemorrágicos (Alkozai *et al.*, 2009).

A extubação precoce, em geral no pós-operatório imediato (POI), associa-se a menores taxas de complicações, redução no tempo de internação em UTI e diminuição de infecções nosocomiais (Steadman, 2007). Complicações respiratórias no pós-transplante hepático podem incluir: derrame pleural (tipicamente unilateral e a direita), atelectasias, paralisia diafragmática, pneumonias hospitalares, síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (PARDS), *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) (Amaral *et al.*, 2019).

As complicações neurológicas mais observadas no pós-transplante hepático são convulsões e encefalopatia. Disfunção do enxerto pode levar a recorrência de encefalopatia, sendo que uma série de outros fatores podem estar presentes e necessitam ser avaliados e excluídos pela equipe clínica, como meningite, encefalites, hemorragias, toxicidade medicamentosa (Amaral *et al.*, 2019). As convulsões, por sua vez, podem ocorrer no contexto da encefalopatia, porém outras etiologias possíveis são distúrbios metabólicos e eletrolíticos, isquemia cerebral, toxicidade medicamentosa, redução de limiar convulsivo (no contexto de pacientes previamente epiléticos) e quadros consistentes com *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) (Pedroso *et al.*, 2017).

Infecções hospitalares são algumas das principais complicações do pós-operatório de transplante hepático, elevando de forma considerável a morbimortalidade desses pacientes. Fatores de risco relacionados ao doador, ao receptor e ao procedimento de transplante em si podem estar relacionados a maiores taxas de infecção. Nos fatores relacionados ao

doador, questões como o *status* sorológico viral, infecções prévias e qualidade do fígado apresentam impacto nas infecções pós-transplante. Quanto ao procedimento de transplante *per se*, a lesão de isquemia e reperfusão, perdas sanguíneas e necessidade de transfusão transoperatória, e necessidade de reabordagens possuem impacto nesse quesito. Nos fatores relacionados ao receptor, desnutrição, colonização e infecções prévias, *status* sorológico viral e grau de imunossupressão prévio ao transplante são fatores de risco relatados. Dentre as infecções mais descritas, agentes bacterianos, em especial bacilos gram-negativos de flora enteral, fungos e vírus, como CMV e EBV, apresentam papel importante. Antibióticos profiláticos são administrados aos pacientes, conforme protocolos locais, iniciando no momento da indução anestésica e uma intensa vigilância para necessidade de escalonamento frente a infecções presumidas e confirmadas é parte fundamental do manejo clínico desses pacientes (Laici *et al.*, 2018).

Dor é considerado o quinto sinal vital. Otimizar o controle algico de pacientes transplantados pode permitir uma mais rápida recuperação, com a titulação adequada e objetiva de analgésicos sendo essencial para controle da dor, evitando potenciais efeitos colaterais dessas medicações. Apesar do porte cirúrgico entre os mais extensos para cirurgias abdominais na pediatria, a dor pós-operatória não é tão intensa quanto esperado nessas condições (Milan, 2015). A menor necessidade de analgesia nessa população de pacientes pode estar relacionada a aumento dos níveis circulantes de peptídeos envolvidos na modulação de dor e a mudanças na

farmacocinética dos analgésicos no pós-operatório (Pai *et al.*, 2015). Entre os fármacos mais utilizados para controle da dor pós-operatória no transplante hepático, podem ser citados os analgésicos simples como a dipirona em doses de 20 mg/kg a 25 mg/kg a cada 6 horas e opioides como morfina e fentanil, utilizados para resgate e no controle de quadros álgicos mais intensos.

Existe alta variabilidade nas diferentes descrições da incidência de lesão renal aguda (LRA) no pós-transplante hepático, com números entre 15% e 60% a depender da casuística analisada e do método de definição de LRA empregado (Dong *et al.*, 2021). Existem diversos fatores de risco documentados para a disfunção renal pós-transplante hepático, incluindo aqueles ligados a condição clínica geral do paciente antes do procedimento (escores de disfunção hepática, síndrome hepatorenal, doença renal crônica), eventos ligados ao processo cirúrgico e anestésico (oscilações volêmicas e hemodinâmicas, sangramentos, transfusões maciças de hemoderivados), complicações pós-operatórias (infecções, sangramentos, uso de drogas nefrotóxicas, exposição a radiocontraste) e diferentes graus de disfunção do enxerto (Umbro *et al.*, 2016).

A LRA pós-transplante hepático geralmente ocorre precocemente, com oligúria se apresentando como um dos sinais iniciais, implicando na necessidade de monitorização adequada do débito urinário, demais perdas e controle otimizado da volemia do paciente (Keegan e Kramer, 2016). Em caso de evolução com retenção fluídica e distúrbios eletrolíticos e ácido-base, pode ser necessário o emprego de terapias substitutivas renais (TSR).

Atualmente não existe consenso no momento para indicação de TSR nos pacientes criticamente doentes com LRA, no contexto do transplante hepático, com uma metanálise recente mostrando ausência de benefício em sobrevida e aumento de efeitos adversos com o início precoce de TSR (Li *et al.*, 2021).

A monitorização rotineira dos pacientes transplantados hepáticos inclui o seguimento laboratorial com medidas diárias de enzimas hepáticas, provas de função hepática como coagulograma, bilirrubinas totais e frações (BTF), proteínas totais e frações (PTF), lactato, glicemia. A recuperação laboratorial ocorre, tipicamente, dentro de 72 horas pós-transplante, com fatores como a isquemia fria e quente ao enxerto, complicações técnicas de ordem vascular, como trombose de veia porta e de artéria hepática, além de fatores relacionados a qualidade do enxerto, como esteatose hepática (Amaral *et al.*, 2019).

Avaliação rotineira por ultrassom doppler de vasos hepáticos permite a detecção precoce de trombose venosa e/ou arterial. A trombose vascular pós-transplante pode levar a falência do enxerto, podendo evoluir para indicação de retransplante hepático. A trombose arterial tende a ocorrer em situações de desproporção entre artéria do doador e do receptor, produzindo sítio de turbilhonamento de fluxo sanguíneo (Bolondi *et al.*, 2016).

Nos protocolos institucionais de manejo pós-transplante, essa questão do risco trombótico é abordada por meio do uso de diferentes medicações, como heparina não fracionada, enoxaparina e antiagregantes plaquetários, funcionando como profilaxia para tais eventos e administrados para os

pacientes a partir da tendência de normalização de TP, TTPA e da contagem de plaquetas, na ausência de fenômenos hemorrágicos, e sendo mantidos por um período de cerca de 2 semanas (Borg *et al.*, 2008).

Complicações vasculares podem ocorrer em até 13% dos pacientes submetidos a transplante hepático (Piardi *et al.*, 2016). Fenômenos trombóticos, estenoses e deiscências são possíveis complicações dessa ordem. Complicações biliares, por sua vez, podem acometer até 34% dos pacientes, com as mais altas incidências encontradas em pacientes submetidos a transplante hepático intervivos ou de fígados particionados (Keegan e Kramer, 2016). Deiscência de anastomose biliar, obstruções e estenoses encontram-se entre as complicações descritas.

O Quadro 2 elenca as principais complicações que acometem pacientes no pós-operatório de transplante hepático.

Quadro 2 - Principais complicações em pacientes submetidos a transplante hepático

Complicações vasculares	Trombose de Artéria Hepática
	Trombose de Veia Porta
	Estenose de Artéria Hepática
	Estenose de Veia Porta
	Trombose de Veia Hepática e Veia Cava Inferior
Complicações biliares	Estenose Biliar
	Deiscência de Anastomose Biliar ou Bílio-digestiva
	Rejeição Aguda
	Rejeição Subaguda
Complicações infecciosas	Rejeição Crônica
	Infecção de Sítio Cirúrgico
	Infecções Nosocomiais
	Reativação de CMV/EBV
	Hemorragia e Coagulopatia pós-transplante
Outras	Falência e Disfunção Primária do Enxerto
	Íleo prolongado

Fonte: Craig e Heller (2019).

1.5 Disfunção renal aguda e distúrbios eletrolíticos

Estudos em adultos apontam uma incidência de LRA em pacientes submetidos a transplante hepático bastante variável, dependente dos critérios diagnósticos utilizados (Klaus *et al.*, 2014). Ao contrário dos dados de literatura em adultos, o conhecimento da incidência de LRA em pediatria, bem como fatores de risco e o impacto nos desfechos dos pacientes transplantados hepáticos, ainda são insuficientes.

Uma coorte retrospectiva incluindo 156 crianças, entre 3 meses e 18 anos, submetidas a transplante hepático foi realizada por um grupo de Kyoto no Japão (Hamada *et al.*, 2016). Nesse estudo, a incidência global de LRA foi de 46,2%, com LRA estágios 2 e 3, pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), apresentando incidência de 24,3%. A ocorrência comum de LRA nesse grupo de pacientes aponta para a necessidade de vigilância criteriosa no pós-operatório.

Entre os principais fatores de risco para LRA no pós-transplante, são descritos a disfunção hepática grave pré-transplante, hemorragias e oscilações de volemia no intraoperatório (Chen *et al.*, 2011). Perdas sanguíneas intraoperatórias podem servir como marcadores substitutos para uma maior complexidade cirúrgica ou de mais eventos adversos intraoperatórios, como anemia e instabilidade hemodinâmica (Hamada *et al.*, 2016).

O conceito de LRA tem passado por importantes revisões nos últimos anos. De maneira simplista, definida como a perda abrupta de função renal, a LRA representa um conjunto de sinais e sintomas que envolve uma série de etiologias e impacta sobremaneira no prognóstico de pacientes

internados em UTI. A depender de sua gravidade ou estágio, a LRA pode levar a aumentos de mortalidade na ordem de duas a seis vezes em relação ao basal para dada condição clínica (Regner e Singbartl, 2016).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é utilizada como o principal índice de função dos rins. No entanto, as dificuldades em sua mensuração direta levam a utilização de outros marcadores para se estimar a TFG, como a concentração de creatinina sérica (S_{Cr}). Mesmo alterações discretas na S_{Cr} em relação a valores basais implicam em aumento de mortalidade hospitalar. Os aumentos na S_{Cr} correlacionam-se com redução de TFG, sobrecarga fluídica, distúrbios hidroeletrólíticos, acidose metabólica e uremia. Apesar de correlacionada a potenciais variáveis de confusão, a elevação na S_{Cr} tem sido consistentemente relacionada de forma independente a piores desfechos (KDIGO, 2012).

Limitações no uso da S_{Cr} são bem descritas e incluem redução de massa muscular no contexto de desnutrição calórico-proteica, sexo, idade e etnia. Além disso, no contexto da doença hepática, níveis elevados de bilirrubina sérica podem interferir na dosagem da S_{Cr} , levando a valores falsamente diminuídos. Ao mesmo tempo, os valores da S_{Cr} podem hiperestimar a TFG, devido a uma baixa produção hepática de creatinina, ao aumento do volume de distribuição e a baixa massa muscular (DellaVolpe e Al-Khafaji, 2019).

A relação entre débito urinário (DU) e TFG não é direta e pode sofrer interferência de uma série condições. Hipovolemia, hipotensão, choque e lesão tubular aguda podem influenciar a ocorrência de oligúria na LRA. Em

subpopulações de pacientes críticos, correlaciona-se de forma mais evidente a mortalidade, com potencial de ser um marcador mais sensível de LRA que a S_{Cr} (Kellum *et al.*, 2015).

Duas definições e classificações (pRIFLE e AKIN) serviram de base para a geração dos critérios de classificação KDIGO. Os critérios levam em consideração aumentos da S_{Cr} em relação ao basal do paciente e valores de DU, considerando a pior medida para definição e categorização do paciente. Outra importante questão, definida pelos critérios de LRA e presente nos critérios KDIGO, é a definição temporal da disfunção renal, de modo a classificar de forma adequada o paciente como agudo. Os tempos são definidos com uma elevação da S_{Cr} em 50%, em relação ao basal em 7 dias ou aumentos de mais de 0,3 mg/dL dentro de 48 horas. Os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO encontram-se demonstrados na Figura 2 (KDIGO, 2012).

Quadro 3 - Critérios diagnósticos e classificatórios de LRA (pRIFLE, AKIN e KDIGO)

KDIGO			AKIN			pRIFLE		
Estágio	Scr/TFG	DU	Estágio	Scr/TFG	DU	Estágio	Scr/TFG	DU
1	Aumento > 0,3 mg/dL em 48h ou 1,5-1,9x valor basal Scr	< 0,5 mL/kg/h por 6-12 horas	1	Aumento > 0,3 mg/dL em 48h ou 1,5-1,9x valor basal Scr	< 0,5 mL/kg/h por 6-12 horas	Risk	Redução de 25% da TFG estimada	< 0,5 mL/kg/h por 8 horas
2	2,0-2,9x valor basal Scr	< 0,5 mL/kg/h por 12 horas ou mais	2	2,0-2,9x valor basal Scr	< 0,5 mL/kg/h por 12 horas ou mais	Injury	Redução de 50% da TFG estimada	< 0,5 mL/kg/h por 16 horas
3	Scr >4,0 g/dL ou aumento > 3,0x valor basal ou início de TSR ou TFG < 35 mL/min/1,73m ²	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas	3	Aumento > 3,0x valor basal Scr ou aumento > 0,5 mg/dL se Scr > 4,0 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas	Failure	Redução de 75% da TFG estimada	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
Desfechos								
						Loss	Perda de função renal > 4 semanas	
						End-stage	Falência Renal Persistente por > 3 meses	

Fonte: adaptado de Regner e Singbartl (2016).

Outro escore utilizado para determinar o risco de evolução para LRA é o *Renal Angina Index* (RAI). O RAI visa uma detecção mais precoce da LRA, antes mesmo de que aumentos expressivos da S_{Cr} e/ou reduções de DU ocorram, permitindo a tomada de medidas clínicas fundamentais para sua prevenção de forma mais célere, dado que terapias definitivas não se encontram a disposição, uma vez já estabelecida a LRA. RAI consiste num escore calculado com base em fatores de risco paciente-específicos e em sinais precoces de disfunção renal, como aumentos da S_{Cr} (em relação ao basal) e sobrecarga hídrica ou *fluid overload* (FO), medido em porcentagem do peso de admissão. Realizado com 12 horas de internação em UTI, o escore mostrou boa performance em prever evolução para LRA grave com 72 horas de terapia intensiva (Gorga *et al.*, 2021). A aplicação de escores de risco para LRA, como o RAI, ainda é limitada em unidades de terapia intensiva pediátrica, com seu comportamento em algumas subpopulações (como pacientes pós-transplante hepático) sendo ainda desconhecido. A Figura 3 demonstra como é calculado o RAI.

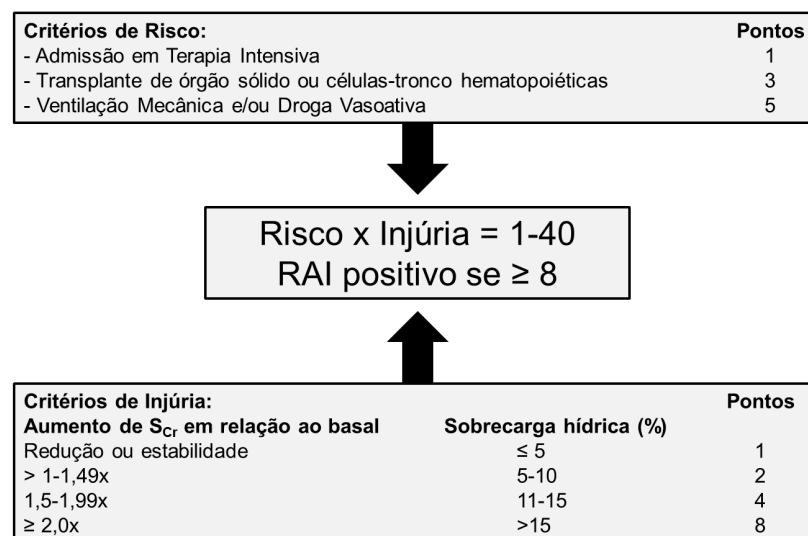


Figura 2 - Cálculo do RAI [Fonte: Gorga *et al.*, (2021)]

Muito pouco é conhecido a respeito dos efeitos dos diferentes tipos de soluções cristaloides sobre o risco de LRA, em pacientes transplantados hepáticos. Evidências atuais apontam para o papel deletério do uso de soluções ricas em cloreto. Um estudo realizado em pacientes adultos, submetidos a transplante hepático, demonstrou que o uso de soluções ricas em cloreto, em detrimento de soluções balanceadas, elevou o risco de evolução para disfunção renal, com os pacientes que apresentaram LRA mostrando níveis de cloreto sérico (S_{CL}) significativamente mais elevados (Nadeem *et al.*, 2014).

Os distúrbios de cloreto encontram-se presentes em cerca de 25% dos pacientes criticamente doentes. Entre os efeitos fisiológicos relacionados a hiperclorêmia, pode-se citar efeitos pró-inflamatórios, indução da liberação de óxido nítrico e diminuição da secreção de TNF-alfa e da capacidade de ligação de NF-kappa-beta, reduções das pressões arteriais médias, vasoconstrição de arteríola aferente renal, e inibição de eritropoiese (Wilcox, 1983; Kellum *et al.*, 2004; Tani *et al.*, 2012). A correlação entre hiperclorêmia e piores desfechos tem sido mais bem estudada nos últimos anos em pacientes pediátricos.

Um estudo realizado com um grupo de 890 crianças com choque séptico mostrou que valores de S_{CL} persistentemente maiores ou iguais a 110 mEq/L se associaram, de forma independente, a maior mortalidade (OR 3,7; $p < 0,001$) e a mais de duas disfunções orgânicas (OR 1,9; $p = 0,023$) (Stenson *et al.*, 2018b). Uma coorte retrospectiva de 1.935 pacientes pediátricos criticamente doentes mostrou que $S_{CL} \geq 110$ mEq/L na admissão

correlacionou-se a maior incidência de LRA e tempos de internação mais longos em UTI (Barhight *et al.*, 2018a). Esses dados apontam para um potencial papel da hiperclorêmia como fator de risco para LRA, bem como para disfunção orgânica e aumento de morbidade.

O sódio sérico (S_{Na}), por sua vez, apresenta valores de normalidade entre 135 mEq/L e 145 mEq/L. Hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum em pacientes internados, com prevalência em torno de 22% (Lenci *et al.*, 2020). Formas dilucionais de hiponatremia, provocadas por excesso de aporte hídrico ou diminuição da capacidade de excreção renal de água, são as mais comumente encontradas. Valores de S_{Na} abaixo da normalidade impactam na morbidade e mortalidade de pacientes internados, com valores moderadamente baixos (130 mEq/L a 134 mEq/L), levando a maior risco de óbito (Lenci *et al.*, 2020).

Apesar de menos comum que a hiponatremia, valores de S_{Na} acima de 145 mEq/L também se associam com maior mortalidade intra-hospitalar. Trata-se de distúrbio que surge no desbalanço entre ingestão/administração e perda de água livre e sódio, sem ação adequada de mecanismos compensatórios, como o eixo cérebro-rim e ação do centro de sede (Lindner e Funk, 2013). Estudos direcionados para desfechos de pacientes criticamente doentes apontam para taxas de mortalidade entre 30% e 48% em pacientes com S_{Na} acima de 150 mEq/L, sendo a hipernatremia um fator de risco independente para mortalidade após ajustes para idade, sexo e gravidade de doença (Funk *et al.*, 2010; Lindner e Funk, 2013).

Fatores associados aos distúrbios de sódio em pacientes críticos incluem LRA, perdas renais e extrarrenais de sódio e/ou água livre, administração de soluções e medicações hipo ou hipertônicas. As causas da relação dos distúrbios de sódio com piores prognósticos ainda devem ser mais bem explicadas.

Em pacientes transplantados hepáticos, o interesse nos distúrbios de sódio veio a partir de dados de que a presença de hiponatremia pré-transplante elevava a mortalidade dos receptores, com a incorporação das medidas de S_{Na} ao MELD melhorando a performance desse escore (Lenci *et al.*, 2020). Um estudo realizado no Reino Unido e Irlanda, incluindo um total de 5.152 pacientes transplantados hepáticos, demonstrou que a presença de disnatremias associou-se a maior número de eventos adversos neurológicos, mais infecções e maior mortalidade (Dawwas *et al.*, 2007). Conhecimento do impacto desses distúrbios eletrolíticos, em pacientes pediátricos, é fundamental para o manejo clínico-intensivo pós-transplante hepático.

1.6 Indicadores prognósticos e de disfunção orgânica

Avaliação do risco de óbito sempre foi essencial para o manejo clínico e para a adequada alocação de recursos em terapia intensiva. Antes subjetivo, com o aumento da complexidade e do emprego de novas tecnologias, o processo puramente observacional de atribuição de risco passou a se basear em dados objetivos, integrando dados epidemiológicos e clínicos e resultando nos modernos escores prognósticos (Shann *et al.*, 1997; Behkit *et al.*, 2014).

A avaliação de mortalidade, morbidade e epidemiologia/demografia são dependentes de características locais de países e serviços de saúde, muitas das quais de mensuração complicada. Os escores prognósticos permitem aos investigadores monitorar efeitos de mudanças na prática, estabelecendo tendências temporais, e correlacionar a gravidade de doenças ao tempo de permanência em UTI e aos custos gerados (Shann *et al.*, 1997).

Pediatric Index of Mortality (PIM) e *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) são os dois principais escores prognósticos empregados em UTI pediátrica. No PRISM-IV, as variáveis laboratoriais são obtidas de 2 horas antes até 4 horas após a internação em UTI, ao passo que os dados clínicos são coletados nas primeiras 4 horas de permanência na UTI. A pontuação gerada por essas medidas é utilizada em equações de regressão logística para cálculo do risco de óbito atribuído. Com boa performance como preditor de sobrevida em UTI pediátrica, a utilização da mesma estrutura central do PRISM pode estender essa observação para dados de funcionalidade e de mortalidade (Pollack *et al.*, 2016).

Em sua versão mais recente, o PIM-3 (Anexo A) foi validado por meio de um estudo multicêntrico incluindo 53.112 pacientes. Com 10 variáveis, incluindo diagnósticos de baixo, alto e muito alto risco, trata-se de um escore simples, validado em população ampla e com avaliação na primeira hora de internação (Recher *et al.*, 2022). Estudo de validação realizado em 17 UTIs pediátricas italianas mostrou boa performance em discriminação e calibração para gravidade do quadro crítico e sobrevida (Wolfler *et al.*, 2016).

Em paralelo, a descrição e quantificação da disfunção orgânica são essenciais na UTI pediátrica. A disfunção de múltiplos órgãos é a principal causa de óbito em pacientes pediátricos criticamente doentes. Tendo por base a mortalidade como o padrão-ouro para desenvolvimento e validação, o escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) foi desenvolvido (Leteurtre *et al.*, 2013). Criado em 2013, a partir de um estudo com amostra de 3.761 pacientes, o PELOD-2 (Anexo B) avalia cinco disfunções orgânicas, com um total de 10 variáveis, resultando em valores de 0 a 33 pontos. Diferente da primeira versão, o PELOD-2 excluiu a disfunção hepática de sua quantificação. Esse fato se deveu a observações de que tal disfunção era responsável por apenas 0,1% da variância do escore, não predizendo mortalidade (Leteurtre *et al.*, 2013).

Em trabalhos clínicos, PIM, PRISM e PELOD são utilizados para comparações entre diferentes grupos, permitindo uma melhor avaliação de gravidade entre os pacientes incluídos nos estudos e outras considerações como consistência entre mortalidade encontrada e gravidade média dos pacientes internados em uma dada UTI pediátrica (Recher *et al.*, 2022).

O escore MELD (Anexo C) foi criado na década de 2000 como uma maneira objetiva de se descrever a gravidade da disfunção hepática pré-transplante, permitindo uma alocação de órgãos mais objetiva, equitativa e eficaz. Em 2016, valores de S_{Na} foram incorporados ao escore, após a validação em diferentes populações demonstrar melhor correlação com mortalidade pré-transplante em 90 dias. Estudos mais recentes têm mostrado que o MELD-Na possui bom valor preditivo de mortalidade além do período de 3 meses, consistindo em um bom escore prognóstico na subpopulação de pacientes cirróticos (Brown *et al.*, 2022).

O escore PELD (Anexo D) tem sido utilizado na alocação de órgãos para pacientes com menos de 12 anos de idade. De forma similar ao MELD e ao MELD-Na, esse escore buscou objetivar os critérios da fila de transplante em crianças. Derivado de medidas laboratoriais de disfunção hepática, o PELD inclui entre os seus critérios para pontuação, valores de albumina, bilirrubinas, INR e dados de déficit de crescimento. Dessa maneira, valores mais elevados de PELD correlacionam-se com maior gravidade da doença hepática subjacente, implicando em maior mortalidade pré-transplante estimada (Chang *et al.*, 2018).

As medicações vasoativas são consideradas o tratamento primário para quadros de disfunção cardiovascular. Devido à grande disponibilidade de drogas com efeitos diversos e potências relativas variáveis, foi formulado um escore de modo a quantificar numericamente a quantidade de suporte vasoativo requerido pelo paciente, o *Vasoactive-Inotropic Score* (VIS) (Shah *et al.*, 2022). Validado para uso de populações de pacientes sépticos (McIntosh *et al.*, 2017) o escore define pontuações relativas para cada dose

de agente vasoativo em uso, com valores mais elevados indicando uma maior necessidade total de suporte vasoativo. Em um estudo realizado com 371 pacientes pediátricos com choque séptico, valores elevados de VIS agregado durante a internação em UTI associou-se a tempos mais longos de internação hospitalar e em UTI (Shah *et al.*, 2022). Assim, o VIS pode funcionar como outro marcador de disfunção cardiovascular e prognóstico em pacientes pediátricos criticamente doentes.

Reforçado no PALICC-2 (Emeriaud *et al.*, 2023), o uso do índice de oxigenação (IO) para definição e estratificação da insuficiência respiratória aguda hipoxêmica da síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico é um dos principais definidores de gravidade e prognóstico em terapia intensiva pediátrica. Agregando valores de pressão média de vias aéreas, fração inspirado de oxigênio e pressão arterial de oxigênio, valores mais elevados de IO correlacionam-se com pior prognóstico em populações neonatais com insuficiência respiratória hipoxêmica, hérnia diafragmática congênita e síndrome do desconforto respiratório (Muniraman *et al.*, 2019; Tan *et al.*, 2019; Shen *et al.*, 2021). Assim, o IO consiste em um marcador prognóstico útil para pacientes em ventilação mecânica invasiva, permitindo comparações que envolvam diferentes parâmetros ventilatórios e oxigenação arterial.

Um dos grandes desafios da terapia intensiva é prever o curso evolutivo e o prognóstico dos pacientes de maneira acurada e individual. Apesar dos diferentes escores descritos acima serem um avanço, permitindo alocação estratégica de recursos e comparações no contexto de pesquisa clínica, eles apresentam ainda algumas deficiências. O processo de doença

é um contínuo e a instabilidade clínica sofre altos e baixos ao longo da permanência na UTI. Dessa maneira, modelos mais dinâmicos e personalizados para classificação de risco são continuamente buscados.

Nesse contexto, conhecer a fundo o perfil clínico e laboratorial dos pacientes internados em UTIs pediátricas, explorando a correlação desses dados com prognóstico, pode auxiliar na melhora do cuidado. Devido à complexidade do manejo de tais dados, nos últimos anos o advento de tecnologias de inteligência artificial (IA) tem permitido melhor delineamento de fenótipos clínicos, que podem refletir melhor as influências da doença grave e abrir caminho para uma maior individualização da terapia (Yoon *et al.*, 2022).

Duas condições críticas que foram muito exploradas no uso de tecnologias de IA, para a formulação e categorização de fenótipos, foram a sepse e a síndrome do desconforto respiratório agudo. Em ambos os casos, o uso de IA permitiu delinear fenótipos clínico-laboratoriais, como hiperinflamatório e hipoinflamatório, auxiliando na compreensão e caracterização dos quadros, além de abrir caminho para um melhor tratamento dessas condições clínicas (Yoon *et al.*, 2022).

Dessa maneira, conhecer novos e potenciais marcadores de prognóstico em pacientes pediátricos no período imediato pós-transplante hepático pode permitir um melhor discernimento quanto ao prognóstico em UTI, auxiliando no tratamento. O estudo desses marcadores abre, ainda, a perspectiva do emprego de tecnologias de IA na determinação de diferentes fenótipos, vindo a individualizar ainda mais o estabelecimento de prognóstico e alocação de recursos no manejo clínico-intensivo dos transplantados hepáticos.

1.7 Justificativa

Conhecer diferentes marcadores relacionados a pior prognóstico, em especial ligados a complicações frequentes do pós-operatório de transplante hepático é importante para melhorar a condução clínica desses pacientes e a alocação de recursos em terapia intensiva. São pouco conhecidos os efeitos de diferentes distúrbios eletrolíticos nessa subpopulação de pacientes.

Com o enfoque recente dado para a hipercloremia e outros distúrbios metabólicos, entender a fundo suas influências no quadro clínico-intensivo pós-transplante pode auxiliar na adoção de práticas novas, como uso mais racional de soluções ricas em cloreto e um melhor controle volêmico desses pacientes, podendo impactar morbidade e mortalidade.

1.8 Hipótese

Hipercloremia, definida como $S_{CL} \geq 110$ mEq/L, associa-se a piores desfechos e maior incidência de LRA, em pacientes pediátricos no pós-operatório de transplante hepático.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da hipercloremia (definida como $S_{CL} \geq 110$ mEq/L) a admissão, e outros marcadores bioquímicos e escores de disfunção orgânica, no prognóstico em UTI de pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a associação entre hipercloremia a admissão com tempo de internação em UTI.
- b) Avaliar a associação entre hipercloremia a admissão e mortalidade em 28 dias.
- c) Avaliar a associação entre hipercloremia a admissão e diferentes escores de disfunção orgânica como PELOD-2, *Vasoactive Inotropic Score* (VIS, Anexo E) e índice de oxigenação (Anexo F) ao longo da internação em UTI.
- d) Avaliar a associação entre hipercloremia a admissão e incidência de LRA (definida pelos critérios KDIGO) ao longo da internação em UTI.
- e) Avaliar o comportamento evolutivo de diferentes medidas laboratoriais entre pacientes que evoluíram a óbito ou sobreviveram em UTI.

- f) Avaliar a performance do RAI realizado com 12 horas de internação na UTI como indicador preditivo de LRA no 3º pós-operatório de transplante hepático.

3 MÉTODOS

3.1 Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática prévia da literatura para embasamento dos conceitos aplicados na formulação do protocolo de coleta de dados do estudo. A pergunta clínica que norteou a realização da revisão seguiu o mnemônico PECO (população, exposição, comparação e desfecho ou *outcome*):

- **População:** pacientes pediátricos admitidos em terapia intensiva.
- **Exposição:** presença de hiperclóremia, definida nos estudos de maneira clara pelos artigos incluídos.
- **Comparação:** realizada com pacientes pediátricos sem hiperclóremia.
- **Desfecho ou outcome:** mortalidade hospitalar e/ou desenvolvimento de LRA.

A revisão sistemática baseou-se no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Guidelines* (PRISMA) (Moher *et al.*, 2009). Buscas foram efetuadas em quatro bases de dados previamente escolhidas (Pubmed, *Web of Science*, Embase e Lilacs) em outubro de 2019. Para a pesquisa, foram usados vocábulos médicos estruturados sem filtros de linguagem e concentrados no período de janeiro de 2005 a outubro de 2019. Os critérios de busca utilizados encontram-se demonstrados no Quadro 4.

Quadro 4 - Critérios de busca em bases de dados, utilizados para a revisão sistemática**Searching criteria:**

hyperchloremia OR "elevate chloride" OR "hight chloride"
AND
"critically ill" OR "critical care" OR "intensice care" OR critical

Os resumos e os títulos dos trabalhos foram avaliados quanto a adequação a pergunta clínica. Duplicatas, resultantes da busca em múltiplas bases de dados foram excluídas, assim como relatos de casos, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor e resumos de congressos. Os artigos restantes foram lidos na íntegra para avaliação com base nos critérios de inclusão e exclusão, descritos adiante. As referências dos artigos incluídos foram analisadas para potencial inclusão de outros estudos não encontrados pela busca em bancos de dados.

Foram incluídos artigos que preenchem os seguintes quesitos: (1) estudos realizados em pacientes críticos; (2) idade acima de 1 mês de vida; (3) desfechos definidos como mortalidade hospitalar ou incidência de LRA; (4) escritos em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos estudos que: (1) incluíssem pacientes não-criticamente doentes; (2) não descrevessem os critérios utilizados para definição de hiperclorémia de maneira clara; (3) revisões narrativas, cartas ao editor, editoriais e resumos de congressos e simpósios.

O risco de viés foi avaliado por dois avaliadores independentes, classificando os estudos com base em escalas previamente descritas: Jadad para ensaios clínicos (Jadad *et al.*, 1996) e Newcastle-Ottawa para trabalhos observacionais (Wells *et al.*, 2021). Na discordância entre os dois avaliadores,

um terceiro avaliador era convocado para decisão final. Os resultados da avaliação de viés foram tabulados e avaliados conforme preceitos definidos em estudos prévios (Sharmin *et al.*, 2017), definindo qualidades como GOOD, FAIR ou POOR, conforme as pontuações obtidas nas escalas.

As métricas correlacionando hiperclôremia com os desfechos de interesse, como *odds-ratio* (OR), risco relativo (RR) e *hazard-ratio* (HR), com os respectivos intervalos de confiança, foram coletados e tabulados para análise. Outras considerações, como local do estudo, tamanho de amostra, critérios de definição e prevalência de hiperclôremia e outras características gerais do estudo, foram também tabuladas.

3.2 Local e casuística

O trabalho foi realizado no Centro de Terapia Intensiva Pediátrico do ICR-HCFMUSP, uma UTI pediátrica terciária, com cerca de 550 internações por ano e que atende pacientes pediátricos de alta complexidade, em sua maioria portadores de doenças crônicas graves. Com 14 leitos operacionais, a unidade atende pacientes de 1 mês a 18 anos de idade e conta com disponibilidade de recursos de suporte avançado a vida, como ventilação mecânica convencional, ventilação mecânica oscilatória de alta frequência, gama completa de medicações vasoativas e modalidades de TSR como hemodiafiltração contínua, hemodiálise clássica e diálise peritoneal.

Semanalmente são realizados um a dois transplantes hepáticos na instituição, por equipe dedicada de cirurgiões e anestesistas. O manejo intraoperatório e pós-operatório/intensivo segue as determinações de um

protocolo institucional de manejo do transplante hepático, o que permite uniformização de condutas terapêutica e de monitorização desses pacientes (ICR-HCFMUSP, 2021).

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com base na análise de prontuários de pacientes submetidos a transplante hepático eletivo, realizado no ICR-HCFMUSP entre 2015 e 2019.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo: (1) pacientes entre 1 mês e 18 anos de idade; (2) submetidos a transplante hepático; (3) admitidos em UTI no pós-operatório do transplante hepático.

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que: (1) apresentassem insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante como diagnóstico de base para indicação do transplante hepático; (2) já tivessem diagnóstico de doença renal crônica dialítica antecedendo o transplante hepático; (3) estivessem sendo submetidos ao segundo transplante hepático (retransplante hepático).

3.5 Desenho do estudo e protocolo de acompanhamento

O período de seguimento para o estudo foi definido como a permanência em terapia intensiva. Como definição de hiperclóremia, utilizou-se a medida de $S_{CL} \geq 110$ mEq/L, com base no levantamento bibliográfico feito para revisão sistemática descrito acima.

Durante o período de observação, os pacientes foram divididos em dois grupos, tratando a variável S_{CL} como dicotômica:

- Grupo hiperclóremia: pacientes com S_{CL} , a admissão em UTI, ≥ 110 mEq/L.
- Grupo Não-hiperclóremia: pacientes com S_{CL} , a admissão em UTI, < 110 mEq/L.

Dados de base dos pacientes foram obtidos, incluindo: idade, sexo, diagnóstico de base para indicação do transplante, peso de admissão a UTI, PELD ou MELD (para pacientes maiores de 12 anos), PIM-3, tipo de doador (vivo ou falecido), tamanho proporcional do enxerto (em porcentagem do peso do receptor), valor basal da S_{Cr} , balanço hídrico intraoperatório estimado e ocorrência de complicações durante a permanência em UTI.

Sequencialmente no pós-operatório (em 1º, 3º, 5º, 14º pós-operatório - D1, D3, D5, D14; e na alta/óbito) foram coletadas concentrações e dados seriados de marcadores bioquímicos, eletrolíticos e indicadores de disfunção orgânica, incluindo: S_{CL} , pH e bicarbonato arteriais, S_{Na} , potássio sérico (S_K), albumina sérica, ânion-gap corrigido pela albumina (AG), Aspartato aminotransferase (AST), S_{Cr} , balanço hídrico acumulado (BH), DU, VIS, IO, presença e estágio de LRA pelo KDIGO e escore PELOD-2 máximo.

Com 12 horas de internação em UTI foram coletados dados para realizar a pontuação do RAI.

O desfecho primário principal analisado foi o tempo de permanência em UTI. Como desfechos secundários, foram avaliados: mortalidade, PELOD-2 sequencial, ocorrência e estágio de LRA pelo KDIGO, tempo livre de ventilação mecânica e tempo livre de droga vasoativa.

Devido à falta de dados disponíveis na literatura, específicos para pacientes pediátricos transplantados hepáticos, o tamanho da amostra foi estimado por meio de um estudo piloto com 20 casos sequenciais. Considerando um tempo de internação médio de 14 dias, com desvio-padrão de 6 dias, para um erro tipo 1 de 5% e poder de estudo de 80%, a amostra foi estimada em cerca de 130 pacientes de modo a demonstrar redução de 3 dias no tempo de internação.

A Figura 3 demonstra sequencialmente o organograma de coleta de dados do estudo.

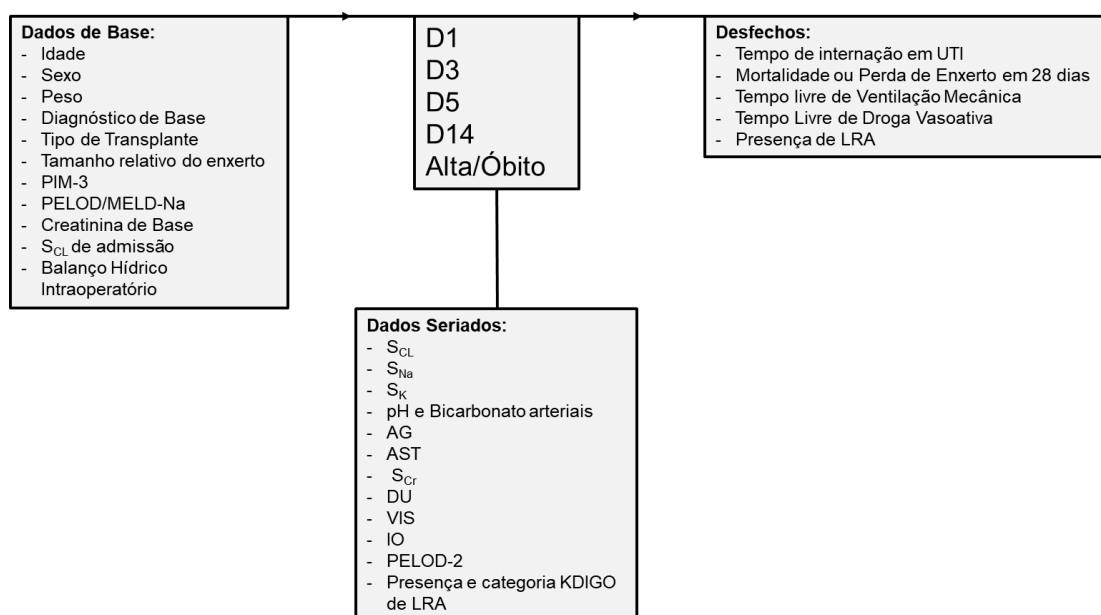


Figura 3 - Organograma de coleta de dados clínicos e laboratoriais do estudo

3.6 Métodos estatísticos

Os dados foram coletados por meio de formulário RedCap® gerado pelo autor (Anexo G). Os formulários geram automaticamente planilhas do tipo Microsoft Excel®.

Foram descritas as medidas avaliadas segundo grupo de S_{CL} a admissão em UTI, apresentando os dados em frequências absolutas e relativas para as características qualitativas e verificada sua associação entre os grupos por meio do teste Chi-quadrado ou testes exatos (Fisher ou razão de verossimilhança) e utilizadas medidas de resumo (média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) para descrever as características qualitativas segundo grupos e comparadas entre os grupos, utilizando análise de testes t de Student ou testes de Mann-Whitney (Kirkwood e Stern, 2006).

Os dados sequenciais colhidos nos momentos D1, D3, D5, D14 e alta/óbito foram descritos segundo os momentos de avaliação e segundo os grupos de S_{CL} a admissão e conforme a mortalidade. Comparações foram realizadas por meio de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição marginal normal e função de ligação de identidade assumindo matriz de correlações autorregressivas de primeira ordem entre os momentos. Para IO foi usada a função de ligação logarítmica e para o VIS foi usada a distribuição de Poisson e função de ligação de identidade (McCullagh e Nelder, 1989). Os resultados foram seguidos de comparações múltiplas de Bonferroni para identificar entre quais grupos e momentos ocorreram as diferenças, quando significativas (Neter *et al.*, 1996).

O modelo de EEG avalia o comportamento médio em diferentes momentos de análise entre variáveis distribuídas em dois ou mais grupos. Permite avaliações mesmo quando a variável não apresenta distribuição normal ou esfericidade, além de permitir a inclusão de todos os indivíduos analisados, mesmo quando há perdas de medidas (como quando há óbitos que vão limitando o número de observações a cada momento) (Guimarães e Hirakata, 2012). Nas análises, é gerado um valor de significância para diferença entre os grupos (p_{grupo}), para diferença ao longo dos momentos de avaliação entre as medidas (p_{momento}) e para comportamento evolutivo em padrão diferente ao longo do tempo entre as medidas ($p_{\text{interação}}$).

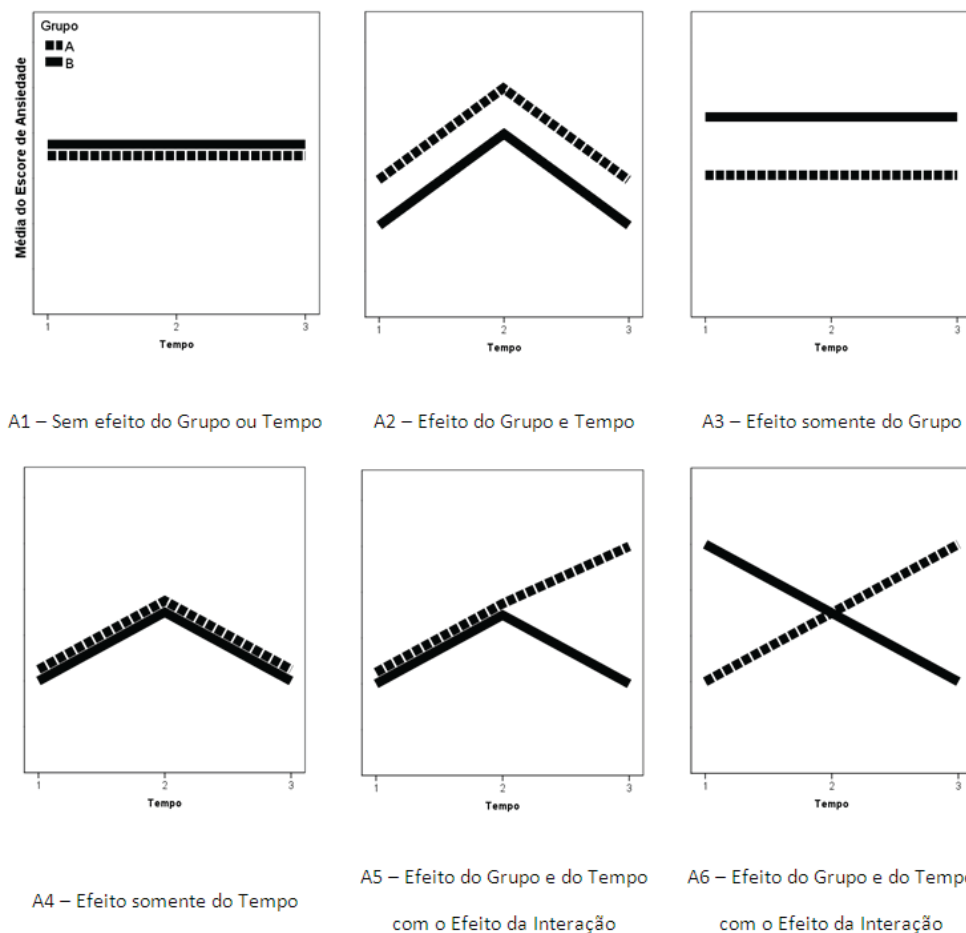


Figura 4 - Exemplos de comportamentos lineares avaliados nos modelos EEG [Fonte: Guimarães e Hirakata (2012)]

Para o tempo de internação, mortalidade/perda de enxerto até 28 dias, tempo livre de ventilação mecânica e tempo livre de DVA, foram avaliadas as influências dos parâmetros basais dos pacientes em cada desfecho isoladamente, com uso da regressão de Cox bivariada e ajustados os modelos de regressão múltipla de Cox para cada desfecho com as variáveis que apresentaram nível descritivo inferior a 0,20 ($< 0,20$) nas análises bivariadas, além de sexo e idade, mantidas todas as variáveis no modelo ajustado (Kleinbaum, 1996).

Para a presença de LRA, foram verificadas as associações das características qualitativas com os desfechos por meio do uso de testes Chi-quadrado ou testes exatos, ao passo que para as variáveis quantitativas, foi realizada descrição por meio de medidas resumo e comparadas por meio de testes de Mann-Whitney. A influência isolada de cada parâmetro com os desfechos foi avaliada com uso de regressões logísticas bivariadas. Nas regressões logísticas múltiplas, os modelos foram ajustados com as variáveis que apresentaram nível descritivo nas análises bivariadas inferiores a 0,20 ($< 0,20$) para cada desfecho.

Foi considerado um erro tipo 1 ou alfa de 5% para significância estatística.

Os dados do RAI foram avaliados para sua capacidade de prever evolução para LRA KDIGO 2 ou superior no terceiro dia de internação em UTI por meio da composição de curva ROC. Valores de sensibilidade, especificidade e acurácia foram calculados.

As análises foram realizadas com softwares IBM-SPSS® versão 20.0 e STATA 14 (StataCorp®).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com parecer número 3.280.868 (Anexo H). Devido ao caráter retrospectivo da pesquisa, baseada em dados extraídos de prontuários clínicos, foi dispensada a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, desde que mantido o sigilo quanto à identificação dos pacientes e dos dados obtidos.

4 RESULTADOS

4.1 Revisão sistemática

Na Figura 5 encontram-se resumidos os passos de busca e seleção de artigos para inclusão na revisão sistemática.

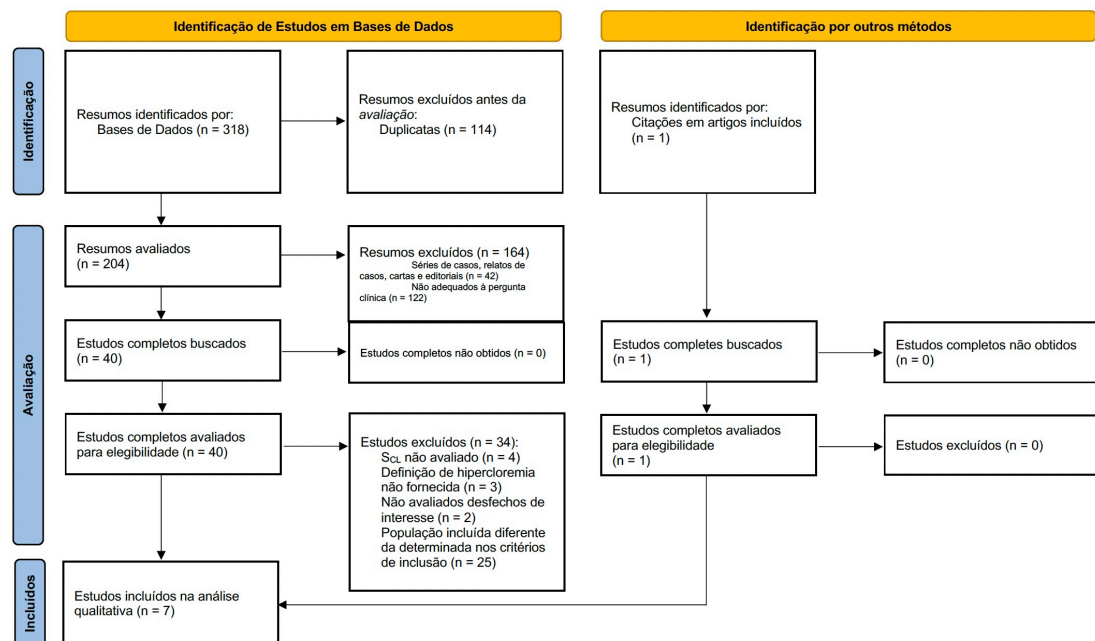


Figura 5 - Fluxograma PRISMA de identificação e inclusão de artigos para revisão sistemática [Fonte: Page et al. (2021)]

Foram identificados 318 resumos após buscas nas quatro bases de dados selecionadas. Após exclusão de duplicatas, 204 resumos foram avaliados para sua adequação à pergunta clínica (“a presença de hiperclorêmia em pacientes pediátricos internados em UTI levou a aumento de mortalidade ou da incidência de LRA?”). Um total de 40 artigos passaram

por avaliação aprofundada para sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Trinta e quatro artigos foram excluídos nessa etapa. Aos seis artigos incluídos, após avaliação de referências, mais um resumo anteriormente não identificado nas buscas em bases de dados foi identificado e triado para inclusão.

Os sete artigos incluídos para síntese qualitativa foram classificados segundo a escala de Newcastle-Ottawa (Wells *et al.*, 2021) por se tratar de trabalhos observacionais. Os resultados da avaliação de viés encontram-se resumidos no Quadro 5.

Quadro 5 - Avaliação de viés dos estudos incluídos na avaliação qualitativa

Estudo/ano	Tipo de estudo	Classificação Newcastle-Ottawa			Total	Qualidade
		Seleção	Comparação	Exposição		
Abbas <i>et al.</i> (2017)	Coorte	★★	-	★★★	5	POOR
Hatherill <i>et al.</i> (2005)	Coorte	★★	-	★★	4	POOR
Kimura <i>et al.</i> (2019)	Coorte	★★★	-	★★★	6	POOR
Stenson <i>at el.</i> (2018a)	Coorte	★★★	★★	★★★	8	GOOD
Stenson <i>et al.</i> (2018b)	Coorte	★★★★	★	★★★	8	GOOD
Barhight <i>et al.</i> (2018a)	Coorte	★★	★	★★	5	FAIR
Barhight <i>et al.</i> (2018b)	Coorte	★★	★	★★	5	FAIR

Os principais achados dos estudos incluídos encontram-se resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo dos estudos incluídos na avaliação qualitativa com hiperclorêmia x prognóstico

Estudo/ano	População	N	Critério de hiperclorêmia	Momento de avaliação da hiperclorêmia	Frequência de hiperclorêmia	Mortalidade	Ira	Conclusões e outras observações
Abbas <i>et al.</i> (2017)	geral	200	S _{CL} > 110 mEq/L	admissão e persistente com 24 horas de UTI	50% (n = 100)	OR 0.80 (IC95% 0.38-1.35) p=0.55	OR 0.79 (IC95% 0.51-1.22) p=0.29	Sem associação estatisticamente significativa entre hiperclorêmia e mortalidade ou LRA.
Hatherill <i>et al.</i> (2005)	Pós-operatório de cirurgia cardíaca	97	S _{CL} corrigido* > 110 mEq/L	admissão	70% (n = 68)	Apenas 1 óbito relatado	não disponível	Pacientes hiperclorêmicos necessitaram de maiores doses de adrenalina quando comparados aos não-hiperclorêmicos.
Kimura <i>et al.</i> (2019)	Pós-operatório de cirurgia cardíaca	521	S _{CL} > 110 mEq/L	S _{CL} médio e máximo	88.8% (n = 463)	Sem diferença entre os valores de S _{CL} dos pacientes que sobreviveram em relação aos que evoluíram a óbito (médias: 111 [109-114] x 109 [107 - 111]; p = 0,025.	Análise multivariada OR 1,04 (IC95% 0.88-1.22), p = 0.63 para S _{CL} médio e incidência de LRA	Análise multivariada não demonstrou associação entre hiperclorêmia e incidência de LRA nas primeiras 72 horas após cirurgia cardíaca.
Stenson <i>et al.</i> (2018a)	Choque séptico	619	S _{CL} >= 110 mEq/L	S _{CL} mínimo	não disponível	não disponível	Análise multivariada: OR 1,8 (IC95% 1,1-2,9) p = 0,014 para hiperclorêmia persistente e incidência de LRA KDIGO 2 e 3	Associação entre hiperclorêmia persistente e incidência de LRA KDIGO 2 e 3 foi mantida, mesmo após análise de diferentes maneiras de se estimar a TFG.
Stenson <i>et al.</i> (2018b)	Choque séptico	890	S _{CL} >= 110 mEq/L	S _{CL} mínimo, médio e máximo	máximo: 57.7% (n = 514) médio: 20.1% (n = 179) mínimo: 7.8% (n = 70)	Análise multivariada: S _{CL} mínimo OR 3.7 (IC95% 2.0-6.8) p< 0.001 S _{CL} máximo OR 1.2 (IC95% 0.7-1.9) p=0.483 S _{CL} médio OR 2.1 (IC95% 1.3-3.5) p=0.002	não disponível	Quando avaliado o conceito de curso clínico complicado (PERSEVERE trial), demonstrase que a hiperclorêmia persistente associou-se a pior evolução clínica OR 1.9 (IC95 1.0-3.4) p=0.047.
Barhight <i>et al.</i> (2018a)	Geral	1935	S _{CL} >= 110 mEq/L	admissão e S _{CL} máximo nas primeiras 24 horas de UTI	20.7% (n = 410)	Análise multivariada: OR 1.12 (IC95% 0.45-2.76) p=0.81	Análise univariada: para IRA no 2o dia de internação: hipocloremia (28%) x normocloremia (16%) x hiperclorêmia (20%) p=0.03	Na análise univariada, pacientes hiperclorêmicos apresentaram maior incidência de LRA, tempos de internação mais longos e maior mortalidade. Após ajuste de variáveis de confusão, tais associação não foram mais demonstradas.
Barhight <i>et al.</i> (2018b)	Pacientes em TSR contínua	66	S _{CL} >= 110 mEq/L	admissão e S _{CL} máximo nas primeiras 24 horas de UTI	59% (n = 39)	Análise multivariada: OR 10.8 (IC95% 2.39-49.5) p=0.002	Todos os pacientes incluídos estavam em TSR	Maior mortalidade encontrada em pacientes hiperclorêmicos e que apresentaram aumento de S _{CL} acima de 5 mEq/L ao longo da internação.

(*) S_{CL} Corrigido = 140 x (S_{CL} : S_{Na}).

Dos estudos incluídos, dois avaliaram os efeitos da hiperclorêmia em populações de pacientes pediátricos criticamente doentes em unidades mistas (cirúrgica e clínica), dois avaliaram pacientes no contexto de pós-operatório de cirúrgica cardíaca, dois incluíram apenas pacientes com quadros de choque séptico e um estudo avaliou pacientes com múltiplos diagnósticos clínicos de base e que necessitaram de TSR contínua.

O critério para definição de hiperclorêmia empregado nos estudos foi homogêneo, considerando valores de $S_{CL} \geq 110$ mEq/L. Quatro estudos utilizaram os valores de S_{CL} a admissão para estratificação, ao passo que os outros três estudos avaliaram valores de S_{CL} mínimo, mediano e máximo durante a internação em UTI.

Os estudos mostram uma tendência a pior curso clínico associado a hiperclorêmia. Nos estudos classificados como FAIR e GOOD na avaliação de risco de viés e qualidade, níveis de $S_{CL} \geq 110$ mEq/L associaram-se a maior mortalidade e maior propensão ao desenvolvimento de LRA (KDIGO estágios 2 e 3) (Stenson *et al.*, 2018a; Stenson *et al.*, 2018b; Barhight *et al.*, 2018b).

Três estudos não mostraram associação entre hiperclorêmia e pior prognóstico. Esses estudos, no entanto, foram classificados como POOR na avaliação de viés e qualidade pela escala de Newcastle-Ottawa devido a baixas pontuações na categoria comparação por conta de preocupações quanto ao controle para potenciais variáveis de confusão (como disfunções orgânicas prévias a inclusão no estudo) (Abbas *et al.*, 2017; Hatherill *et al.*, 2005; Kimura *et al.*, 2019).

4.2 Estudo coorte retrospectivo

Um total de 194 pacientes foram submetidos a transplante hepático no período de janeiro de 2015 a julho de 2019. Com base nos critérios de inclusão e exclusão, 143 pacientes foram incluídos na análise. Cinquenta e um pacientes foram excluídos, 38 por terem como diagnóstico de base hepatite fulminante, oito por estarem sendo submetidos a um retransplante hepático, três pela indisponibilidade de dados de prontuário, um por ter evoluído a óbito antes da admissão a UTI e um por duplicidade de dados registrados. A Figura 5 detalha o processo de inclusão e exclusão de pacientes.

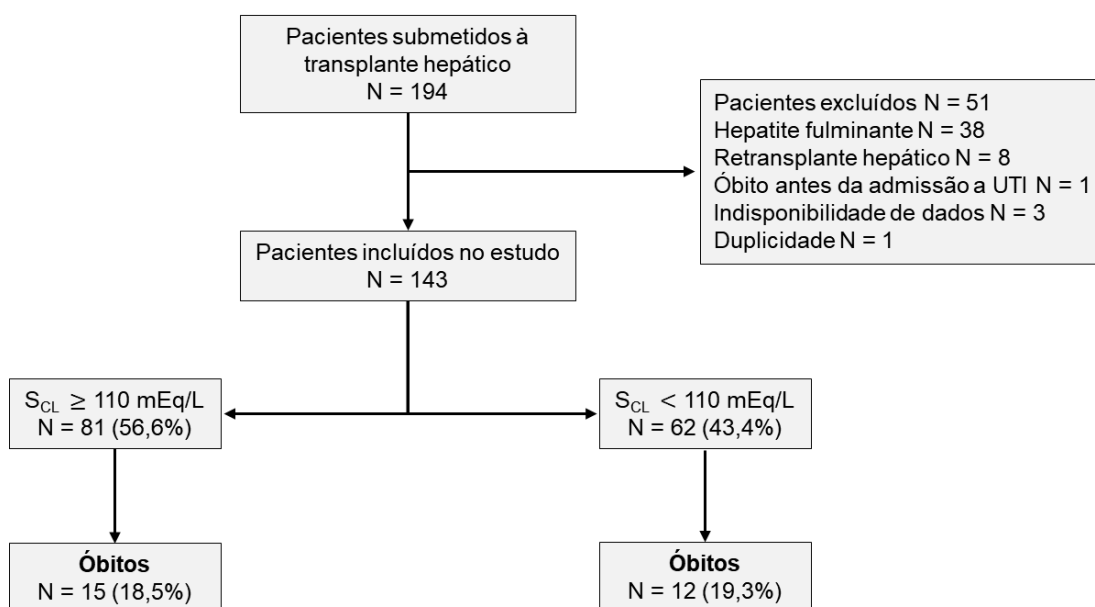


Figura 6 - Fluxograma dos pacientes incluídos e excluídos do estudo

Quinze (18,5%) pacientes no grupo hiperclôremia evoluíram a óbito, enquanto 12 (19,3%) pacientes no grupo não-hiperclôremia foram a óbito. As características dos pacientes do estudo, divididas por grupo de S_{CL}, encontram-se descritas na Tabela 2, sendo que a principal causa de óbito descrita foi disfunção do enxerto, responsável por 8 (29,6%) óbitos.

Tabela 2 - Descrição das características basais dos pacientes, segundo grupo de S_{CL} na admissão e resultados de testes estatísticos

Variável	Grupo		Total (N = 143)	p
	S _{CL} < 110 mEq/L	S _{CL} ≥ 110 mEq/L		
Idade (meses)				
Mediana (mín; máx)	13,5 (4,7; 192,8)	14,2 (5,7; 185,8)	14 (4,7; 192,8)	0,310
Sexo				
Feminino, N (%)	29 (46,8)	47 (58)	76 (53,1)	0,182
Peso (Kg)				
Mediana (mín; máx)	10 (5,5; 73)	8,4 (4,3; 50)	9 (4,3; 73)	0,053
Relação peso do enxerto-peso corporal (%)				
Média (DP)	3,1 (1,27)	3,44 (1,28)	3,29 (1,28)	0,128
Balanço Hídrico intraoperatório (mL/kg)				
Mediana (mín; máx)	155 (-100; +627)	136 (+9; +585)	147,5 (-100; +627)	0,771
PELD / MELD				
mediana (mín; máx)	16,4 (0; 39)	15,7 (0; 40)	15,9 (0; 40)	0,442
PIM-3 (%)				
Mediana (mín; máx)	1,28 (0,74; 3,46)	1,34 (0,78; 5,82)	1,33 (0,74; 5,82)	0,494
S _{Cr} de Base (mg/dL)				
mediana (mín; máx)	0,3 (0,17; 3,57)	0,17 (0,16; 0,57)	0,21 (0,16; 3,57)	<0,001
INR de admissão a UTI				
Média (DP)	2,98 (2,1)	3,45 (2,35)	3,24 (2,26)	0,216
Bilirrubina total de admissão a UTI (mg/dL)				
Mediana (mín; máx)	5,68 (0,82; 22,73)	5,93 (0,89; 20,47)	5,86 (0,82; 22,73)	0,964
Tempo de internação em UTI (dias)				
Mediana (mín; máx)	11 (3; 92)	13 (0; 45)	11 (0; 92)	0,883
Tempo de ventilação mecânica (dias)				
Mediana (mín; máx)	1 (0;22)	1 (0; 28)	1 (0; 28)	0,407
Necessidade de TSR				
Sim, N (%)	7 (11,3%)	11 (13,6%)	18 (12,6%)	0,682

Dos transplantes realizados, 119 foram LDLT (83,2%) e 24 foram de doador falecido, sem diferenças estatísticas entre a distribuição de tipo de transplante entre os grupos de S_{CL} a admissão ($p = 0,241$).

Pacientes com hiperclôremia apresentaram valores de S_{CL} máximo, mínimo e médio, durante a internação, significativamente maiores. Os valores de S_{Cr} de base foram estatisticamente menores nos pacientes do grupo hiperclôremia [0,17 (0,16; 0,57)] quando comparados aos pacientes do grupo não-hiperclôremia [0,3 (0,17; 3,57)] ($p < 0,001$).

O principal diagnóstico de base apresentado pelos pacientes transplantados foi AVB, com 90 pacientes ou 62,9% do total. A distribuição por grupos dos diagnósticos de base encontra-se demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos diagnósticos de base entre os grupos de S_{CL} na admissão

Diagnóstico de Base	Grupo		Total (N = 143)	p
	S _{CL} < 110 mEq/L	S _{CL} ≥ 110 mEq/L		
AVB, N (%)	32 (51,6)	58 (71,6)	90 (62,9)	0,010*
Tumores, N (%)	2 (3,2)	2 (2,5)	4 (2,8)	
Doenças Metabólicas, N (%)	5 (8,1)	6 (7,4)	11 (7,7)	
Doenças Colestáticas, N (%)	9 (14,5)	3 (3,7)	12 (8,4)	
Hepatites Autoimunes, N (%)	5 (8,1)	6 (7,4)	11 (7,7)	
Outros, N (%)	9 (14,5)	12 (14,8)	21 (14,7)	

* Teste de Razão de Verossimilhanças.

A distribuição de diagnósticos de base foi diferente entre os grupos, segundo S_{CL} a admissão, sendo que em pacientes sem hiperclôremia as patologias foram mais variadas, com menor frequência de diagnósticos de AVB.

Não houve diferença entre os grupos quanto a tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e necessidade de TSR.

Em termos de complicações, os pacientes apresentaram diagnósticos variáveis, com a maioria (83; 58,02%) não apresentando quaisquer tipos de complicações (vasculares, arteriais, sangramentos ou outras – incluindo complicações de parede abdominal, deiscências de ferida operatória ou complicações biliares). A Tabela 4 mostra a distribuição de complicações relacionadas a cirurgia, distribuídas pelos dois grupos de S_{CL} .

Tabela 4 - Distribuição das complicações relacionadas ao transplante entre os grupos de S_{CL} a admissão

Complicações	Grupo		Total (N = 143)	p
	$S_{CL} < 110$ mEq/L	$S_{CL} \geq 110$ mEq/L		
Nenhuma, N (%)	36 (58,06)	47 (58,02)	83 (58,04)	
Oclusão/Trombose de Veia Porta, N (%)	4 (6,45)	8 (9,88)	12 (8,39)	
Oclusão/Estenose de Artéria Hepática, N (%)	6 (9,68)	7 (8,64)	13 (9,09)	0,933*
Sangramento com necessidade de reabordagem, N (%)	8 (12,9)	8 (9,88)	16 (11,19)	
Outra, N (%)	8 (12,9)	11 (13,58)	19 (13,29)	

* Teste de Razão de Verossimilhanças.

Quanto a causa imediata para os óbitos encontrados, na Tabela 5 encontram-se demonstradas as distribuições gerais e divididas por grupos de S_{CL} a admissão. Houve tendência a uma distribuição diferente das causas de óbitos entre pacientes com e sem hiperclôremia, com uma maior prevalência de disfunção de enxerto nos pacientes com $S_{CL} < 110$ mEq/L e de insuficiência respiratória nos pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L. No entanto, após avaliação estatística, não se atingiu significância.

Tabela 5 - Distribuição das causas base de óbito entre grupos de S_{CL} a admissão

Causas de óbito	Grupo		Total (N = 27)	p
	S _{CL} < 110 mEq/L (N = 12)	S _{CL} ≥ 110 mEq/L (N = 15)		
Choque Séptico, n (%)	2 (16,7)	4 (26,7)	6 (22,2)	0,066*
Disfunção de Enxerto, n (%)	4 (33,3)	4 (26,7)	8 (29,6)	
Insuficiência Respiratória / PARDS, n (%)	1 (8,3)	6 (40,0)	7 (25,9)	
Hipertensão intracraniana, n (%)	3 (25,0)	0 (0)	3 (11,1)	
Insuficiência Renal/Distúrbios Eletrolíticos, n (%)	2 (16,7)	1 (6,7)	3 (11,1)	

* Teste de Razão de Verossimilhanças.

Quando avaliados parâmetros longitudinais, vê-se que o comportamento médio do lactato arterial, VIS, e AG foram estatisticamente diferentes nos grupos, ao longo dos diferentes momentos de avaliação. Houve variações ao longo do tempo nas médias de pH, S_{Na}, independentes do grupo de S_{CL} a admissão. Já o escore PELOD-2 diferiu entre os momentos, independente do grupo de S_{CL} a admissão e entre os grupos de maneira independente do momento de avaliação (Tabela 6). Os valores de S_{CL} mostraram variabilidade ao longo do tempo, com os valores de cloremia persistindo mais elevados em todos os momentos no grupo hiperclorêmia a admissão.

Tabela 6 - Descrição de parâmetros avaliados ao longo do tempo em diferentes momentos de avaliação, segundo grupo de S_{CL} a admissão

Variável e Grupo	Momento				p (grupo)	p (momento)	p (interação)
	D1	D3	D5	D14			
<u>S_{Na}(mEq/L)*</u>							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	139,4 (4,9)	135,5 (5,2)	134,2 (5,2)	137 (5,1)			
Mediana (mín; máx)	140 (128; 149)	136 (119; 145)	135 (119; 145)	137 (126; 148)	0,352	< 0,001	0,066
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	139,4 (4,8)	136,6 (4,8)	136,6 (5,1)	136,2 (7,1)			
Mediana (mín; máx)	140 (127; 154)	137 (119; 146)	137 (121; 147)	137 (120; 154)			
<u>S_K (mEq/L)*</u>							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	4,38 (0,94)	4,54 (2,68)	4,18 (0,65)	4,26 (0,78)			
Mediana (mín; máx)	4,2 (2,5; 7,4)	4,2 (2,9; 5,4)	4 (2,5; 5,6)	4,2 (2,7; 6,6)	0,065	0,848	0,179
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	4,06 (0,58)	4,06 (0,66)	4,35 (1,0)	4,05 (0,73)			
Mediana (mín; máx)	4,0 (2,9; 5,5)	4,1 (2,6; 5,6)	4,3 (2,7; 10,1)	4,1 (2,6; 5,8)			
<u>S_{CL} (mEq/L)*</u>							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	103 (4,7)	101,8 (6,8)	100,8 (6,5)	103,5 (5,8)			
Mediana (mín; máx)	103,5(88; 110)	102 (85; 118)	101 (85; 117)	104 (93; 116)	< 0,001	< 0,001	0,002
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	108 (4,3)	105,4 (4,9)	105 (5,7)	103,5 (7,2)			
Mediana (mín; máx)	107 (97; 126)	106 (91; 115)	106 (84; 118)	104 (89; 117)			

continua

continuação

Variável e Grupo	Momento				p (grupo)	p (momento)	p (interação)
	D1	D3	D5	D14			
pH*							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	7,36 (0,13)	7,39 (0,08)	7,40 (0,06)	7,37 (0,06)			
Mediana (mín; máx)	7,39 (6,65; 7,52)	7,39 (7,08; 7,53)	7,39 (7,22; 7,53)	7,38 (7,14; 7,49)	0,734	0,04	0,361
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	7,37 (0,07)	7,40 (0,07)	7,38 (0,12)	7,38 (0,07)			
Mediana (mín; máx)	7,39 (7,07; 7,51)	7,40 (7,19; 7,54)	7,38 (6,59; 7,56)	7,38 (7,14; 7,49)			
AG*							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	17,6 (9,0)	13,7 (4,4)	13,7 (4,7)	15,0 (3,7)			
Mediana (mín; máx)	14,4(4,5; 51,8)	13,6(5,5; 34,6)	13,3(2,3; 33,9)	14,4 (9,3; 29,6)	<0,001	0,003	0,003
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	12,5 (4,0)	12,4 (3,2)	12,6 (5,7)	13,5 (4,4)			
Mediana (mín; máx)	12,3(5,2; 30,5)	12 (3,2; 21)	11,9(5,0; 51,6)	12,6 (0,9; 22,4)			
Lactato arterial* (mmol/L)							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	38,2 (44,5)	15,8 (12,8)	17,3 (12,9)	20 (21,4)			
Mediana (mín; máx)	18,5 (5; 207)	12 (5; 87)	15 (5; 88)	14 (9; 99)	0,008	<0,001	0,003
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	19,5 (16,3)	14,7 (8,7)	16,6 (26,6)	15 (6,3)			
Mediana (mín; máx)	15 (6; 121)	12 (3; 44)	12 (6; 232)	15 (6; 29)			

continua

Variável e Grupo	Momento				p (grupo)	p (momento)	p (interação)
	D1	D3	D5	D14			
<i>conclusão</i>							
<u>VIS</u>^{\$}							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	27,2 (50,3)	4,8 (11)	3,8 (20,3)	3,2 (14,7)	0,732	< 0,001	< 0,001
Mediana (mín; máx)	0 (0; 222)	0 (0; 50)	0 (0; 140)	0; (0; 80)			
S _C ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	30,1 (56,3)	5,2 (21,4)	4,4 (24,4)	0,4 (1,9)			
Mediana (mín; máx)	10 (0; 280)	0 (0; 130)	0 (0; 200)	0 (0; 10)			
<u>IO</u>[#]							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	2,73 (4,22)	1,68 (4,0)	1,39 (2,98)	1,15 (2,64)	0,294	0,857	0,409
Mediana (mín; máx)	1,94 (0; 27,7)	0 (0; 27,2)	0 (0; 14,6)	0 (0; 9,58)			
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	1,88 (3,08)	2,24 (9,49)	1,63 (5,85)	8,62 (22,44)			
Mediana (mín; máx)	0 (0; 22,8)	0 (0; 78)	0 (0; 36,8)	0 (0; 105)			
<u>PELOD-2</u>[*]							
S _{CL} < 110 mEq/L							
Média (DP)	5,98 (4,22)	3,76 (3,19)	3,62 (3,0)	3,06 (3,82)	< 0,001	0,003	0,003
Mediana (mín; máx)	6 (0; 17)	2 (0; 10)	2 (0; 12)	2 (0; 18)			
S _{CL} ≥ 110 mEq/L							
Média (DP)	4,73 (3,03)	2,99 (2,22)	2,73 (3,14)	2,70 (3,55)			
Mediana (mín; máx)	4 (0; 14)	2 (0; 10)	2 (0; 21)	2 (0; 17)			

*EEG com distribuição normal e função de ligação de identidade; # EEG com distribuição normal e função de ligação logaritmica; \$ EEG com distribuição de Poisson e função de ligação identidade (todos com correlação e AR(1) entre os momentos).

O escore PELOD-2 dos pacientes com $S_{CL} < 110$ mEq/L a admissão foi em média, estatisticamente maior que nos pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L, independente do momento de avaliação ($p = 0,026$). O escore apresentou redução média ao longo da internação em todos os pacientes ($p < 0,05$). O pH arterial apresentou aumento médio no período de D1 a D3, independente do S_{CL} a admissão. O S_{Na} diminuiu em média, do D1 para os demais momentos de avaliação em todos os pacientes ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultado das comparações do escore PELOD-2, pH arterial e S_{Na} entre os grupos de S_{CL} a admissão e momentos independentes

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
PELOD2	$S_{CL} < 110$ mEq/L - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L	0,96	0,43	1	0,026	0,11	1,80
	D1 - D3	1,91	0,27	1	<0,001	1,19	2,63
	D1 - D5	2,15	0,34	1	<0,001	1,25	3,06
	D1 - D14	2,65	0,45	1	<0,001	1,47	3,83
	D3 - D5	0,24	0,29	1	>0,999	-0,52	1,00
	D3 - D14	0,74	0,43	1	0,498	-0,39	1,87
	D5 - D14	0,50	0,38	1	>0,999	-0,50	1,49
pH	D1 - D3	-0,03	0,01	1	0,034	-0,05	0,00
	D1 - D5	-0,02	0,01	1	0,274	-0,05	0,01
	D1 - D14	-0,01	0,01	1	>0,999	-0,05	0,02
	D3 - D5	0,01	0,01	1	>0,999	-0,02	0,03
	D3 - D14	0,02	0,01	1	>0,999	-0,02	0,05
	D5 - D14	0,01	0,01	1	>0,999	-0,02	0,04
S_{Na}	D1 - D3	3,30	0,55	1	<0,001	1,86	4,74
	D1 - D5	4,01	0,63	1	<0,001	2,36	5,66
	D1 - D14	2,53	0,78	1	0,007	0,48	4,58
	D3 - D5	0,71	0,57	1	>0,999	-0,79	2,22
	D3 - D14	-0,77	0,77	1	>0,999	-2,80	1,27
	D5 - D14	-1,48	0,73	1	0,260	-3,41	0,45

Comparações múltiplas de Bonferroni.

O lactato arterial médio foi estatisticamente maior nos pacientes com $S_{CL} < 110$ mEq/L a admissão no D1, em comparação aos demais momentos, considerando também os pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L ($p < 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultado das comparações de lactato arterial entre grupos de S_{CL} na admissão e diferentes momentos

Lactato x Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D3	21,09	3,72	1	<0,001	9,49	32,70
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	20,60	4,18	1	<0,001	7,56	33,65
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	17,87	4,97	1	0,009	2,35	33,39
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	18,66	3,81	1	<0,001	6,76	30,57
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	23,32	3,81	1	<0,001	11,42	35,22
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	21,63	3,89	1	<0,001	9,50	33,77
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	22,52	4,97	1	<0,001	6,99	38,04
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	-0,49	3,91	1	>0,999	-12,71	11,74
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-3,23	4,98	1	>0,999	-18,78	12,33
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-2,43	3,90	1	>0,999	-14,61	9,75
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	2,22	3,90	1	>0,999	-9,95	14,40
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	0,54	3,97	1	>0,999	-11,87	12,95
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	1,42	5,04	1	>0,999	-14,31	17,16
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-2,74	4,76	1	>0,999	-17,59	12,11
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-1,94	4,03	1	>0,999	-14,52	10,65
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	2,71	4,03	1	>0,999	-9,87	15,30
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	1,03	4,10	1	>0,999	-11,78	13,84
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	1,91	5,14	1	>0,999	-14,14	17,96
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	0,80	4,79	1	>0,999	-14,17	15,77
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	5,45	4,79	1	>0,999	-9,52	20,42
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	3,77	4,85	1	>0,999	-11,39	18,93
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	4,65	5,76	1	>0,999	-13,33	22,63
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	4,65	3,19	1	>0,999	-5,32	14,62
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	2,97	3,57	1	>0,999	-8,19	14,13
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	3,85	4,77	1	>0,999	-11,05	18,75
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-1,68	3,28	1	>0,999	-11,94	8,57
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	-0,80	4,73	1	>0,999	-15,57	13,97
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	0,88	4,55	1	>0,999	-13,33	15,09

Comparações múltiplas de Bonferroni.

Nos pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L a admissão, o escore VIS médio diminuiu ao longo da internação a cada momento de avaliação ($p < 0,05$), exceto entre D3 e D5 ($p = 0,129$). Nos pacientes com $S_{CL} < 110$ mEq/L, houve redução no escore VIS médio até D5 ($p < 0,05$). Em D1, os pacientes com hiperclorêmia apresentaram VIS médio mais elevado ($p = 0,041$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultado das comparações do escore VIS entre os grupos de S_{CL} na admissão e diferentes momentos:

Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D3	22,25	0,67	1	<0,001	20,17	24,33
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	23,37	0,71	1	<0,001	21,17	25,57
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	23,22	0,75	1	<0,001	20,88	25,56
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-2,86	0,90	1	0,041	-5,68	-0,05
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	21,98	0,71	1	<0,001	19,76	24,20
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	22,87	0,71	1	<0,001	20,67	25,08
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	26,42	0,68	1	<0,001	24,30	28,55
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	1,12	0,36	1	0,050	0,00	2,25
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	0,97	0,46	1	0,906	-0,45	2,39
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-25,11	0,68	1	<0,001	-27,23	-22,99
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-0,27	0,39	1	>0,999	-1,50	0,96
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	0,63	0,38	1	>0,999	-0,57	1,82
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	4,18	0,34	1	<0,001	3,13	5,23
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-0,15	0,41	1	>0,999	-1,43	1,13
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-26,24	0,67	1	<0,001	-28,32	-24,15
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-1,39	0,38	1	0,006	-2,57	-0,22
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-0,50	0,37	1	>0,999	-1,64	0,65
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	3,05	0,32	1	<0,001	2,07	4,04
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-26,08	0,71	1	<0,001	-28,29	-23,88
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-1,24	0,44	1	0,132	-2,61	0,13
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-0,35	0,43	1	>0,999	-1,69	1,00
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	3,20	0,39	1	<0,001	1,99	4,42
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	24,84	0,61	1	<0,001	22,95	26,74
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	25,74	0,65	1	<0,001	23,72	27,75
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	29,29	0,63	1	<0,001	27,33	31,25
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	0,89	0,32	1	0,129	-0,09	1,88
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	4,45	0,30	1	<0,001	3,51	5,38
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	3,55	0,27	1	<0,001	2,71	4,39

Comparações múltiplas de Bonferroni.

A Tabela 10 mostra que os valores de S_{CL} média sofreram redução ao longo do tempo nos pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L a admissão ($p < 0,05$). Mesmo com essa redução, os valores médios de S_{CL} nos pacientes desse grupo permaneceram maiores em comparação aos valores encontrados nos pacientes com $S_{CL} < 110$ mEq/L a admissão, ao longo de toda a internação ($p < 0,05$).

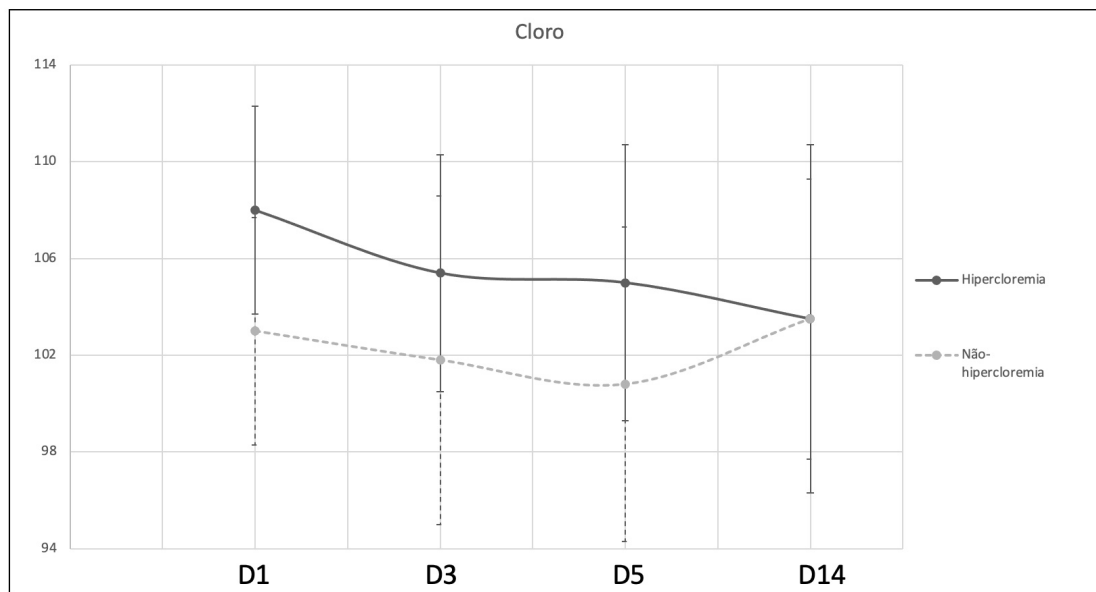
Tabela 10 - Resultado das comparações de S_{CL} ao longo da internação entre os grupos de S_{CL} na admissão e diferentes momentos

Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D3	1,38	0,79	1	>0,999	-1,08	3,83
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	2,17	0,96	1	0,687	-0,84	5,18
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-1,22	1,17	1	>0,999	-4,88	2,43
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-4,94	0,95	1	<0,001	-7,89	-1,99
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-2,31	0,95	1	0,402	-5,26	0,64
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-1,98	0,96	1	>0,999	-4,99	1,03
$S_{CL} < 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	-0,49	1,19	1	>0,999	-4,21	3,22
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D5	0,79	0,83	1	>0,999	-1,80	3,39
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-2,60	1,14	1	0,615	-6,14	0,94
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-6,32	0,96	1	<0,001	-9,32	-3,32
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-3,69	0,96	1	0,003	-6,69	-0,69
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-3,36	0,98	1	0,017	-6,41	-0,30
$S_{CL} < 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	-1,87	1,20	1	>0,999	-5,62	1,88
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} < 110$ mEq/L D14	-3,39	1,02	1	0,024	-6,58	-0,21
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-7,11	0,99	1	<0,001	-10,22	-4,01
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-4,48	0,99	1	<0,001	-7,59	-1,38
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-4,15	1,01	1	0,001	-7,31	-0,99
$S_{CL} < 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	-2,66	1,23	1	0,847	-6,50	1,18
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1	-3,72	1,15	1	0,035	-7,32	-0,12
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	-1,09	1,15	1	>0,999	-4,69	2,51
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	-0,76	1,17	1	>0,999	-4,40	2,89
$S_{CL} < 110$ mEq/L D14 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	0,73	1,36	1	>0,999	-3,52	4,98
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3	2,63	0,67	1	0,003	0,53	4,73
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	2,96	0,82	1	0,009	0,40	5,52
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D1 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	4,45	1,11	1	0,002	0,97	7,93
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5	0,33	0,70	1	>0,999	-1,85	2,51
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D3 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	1,82	1,08	1	>0,999	-1,54	5,19
$S_{CL} \geq 110$ mEq/L D5 - $S_{CL} \geq 110$ mEq/L D14	1,49	0,99	1	>0,999	-1,60	4,58

Comparações múltiplas de Bonferroni.

Os Gráficos de 1 a 9 descrevem o comportamento ao longo do tempo das diferentes variáveis longitudinais avaliadas, segundo grupo de S_{CL} a admissão.

Gráfico 1 - Valores médios de S_{CL} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



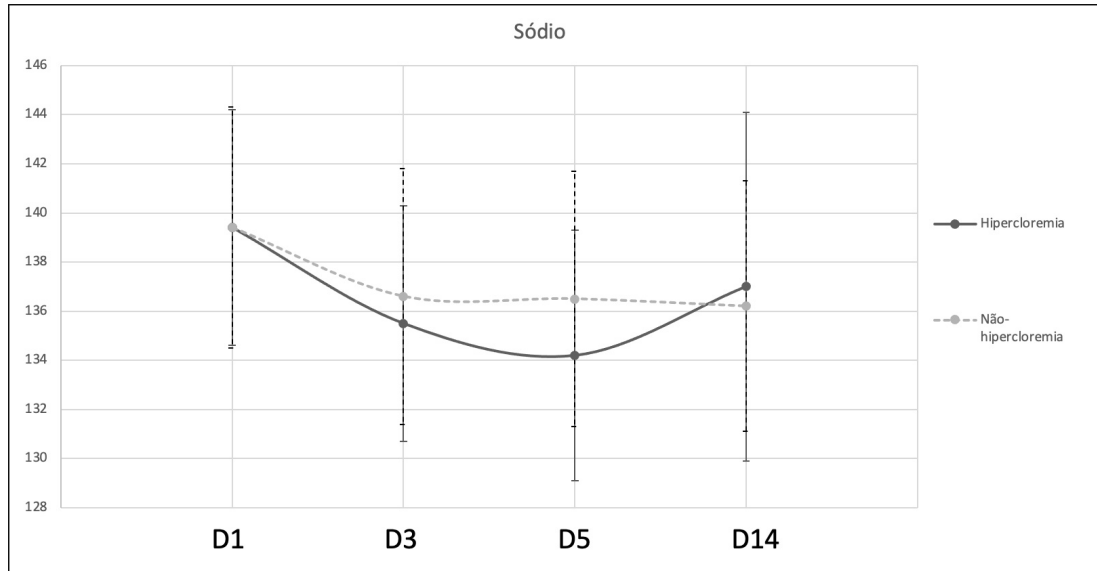
$p_{\text{grupo}} < 0,001$

$p_{\text{momento}} < 0,001$

$p_{\text{interação}} = 0,002$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

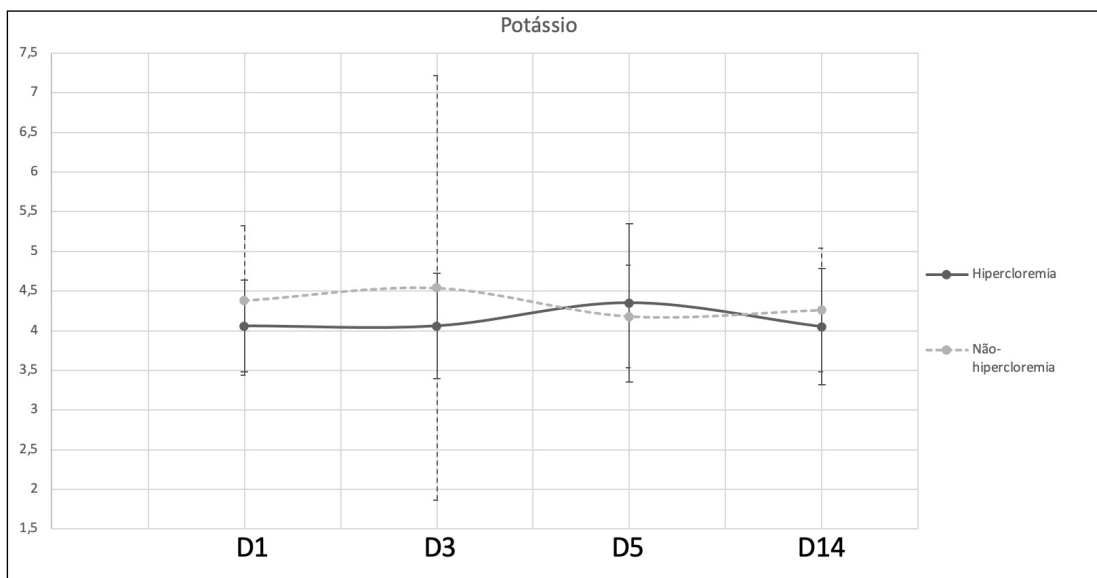
Gráfico 2 - Valores médios de S_{Na} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



$p_{\text{grupo}} = 0,352$ $p_{\text{momento}} < 0,001$ $p_{\text{interação}} = 0,066$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

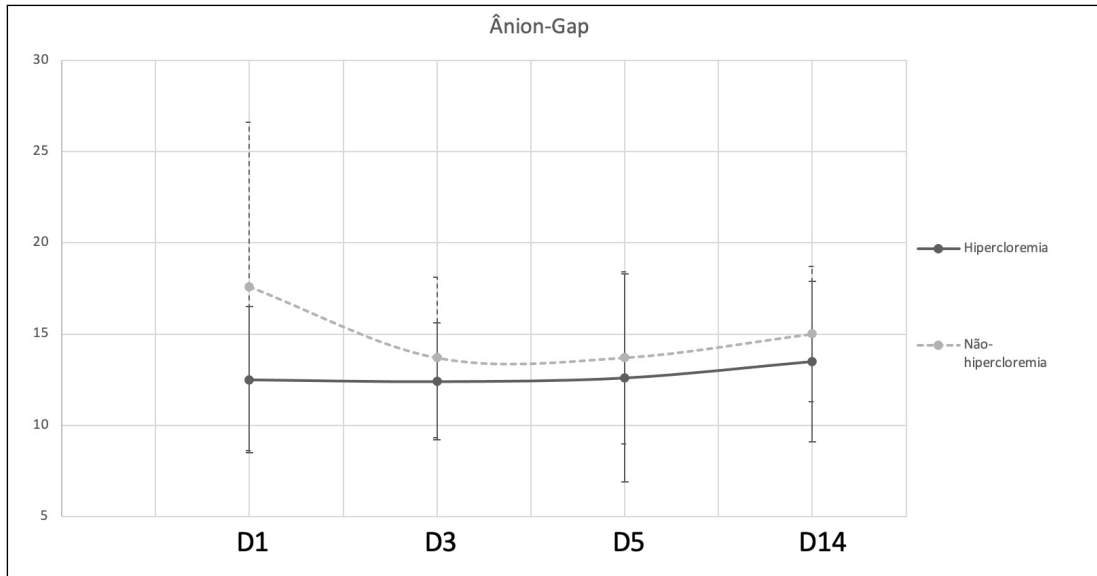
Gráfico 3 - Valores médios de S_K (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



$p_{\text{grupo}} = 0,065$ $p_{\text{momento}} = 0,848$ $p_{\text{interação}} = 0,179$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

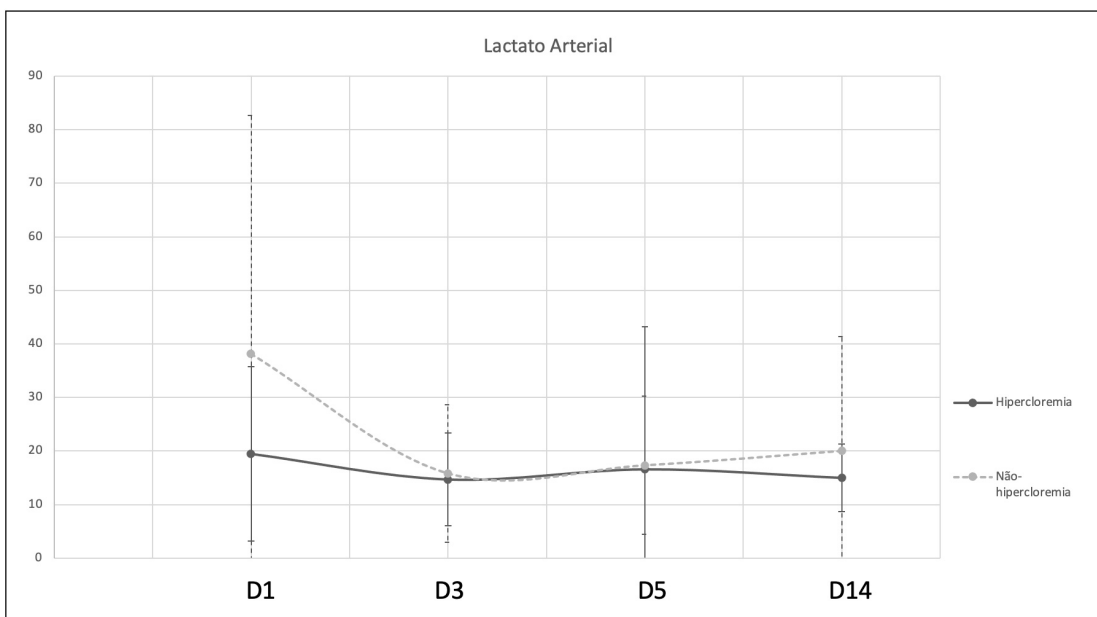
Gráfico 4 - Valores médios de AG em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



$p_{\text{grupo}} < 0,001$ $p_{\text{momento}} = 0,003$ $p_{\text{interação}} = 0,003$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

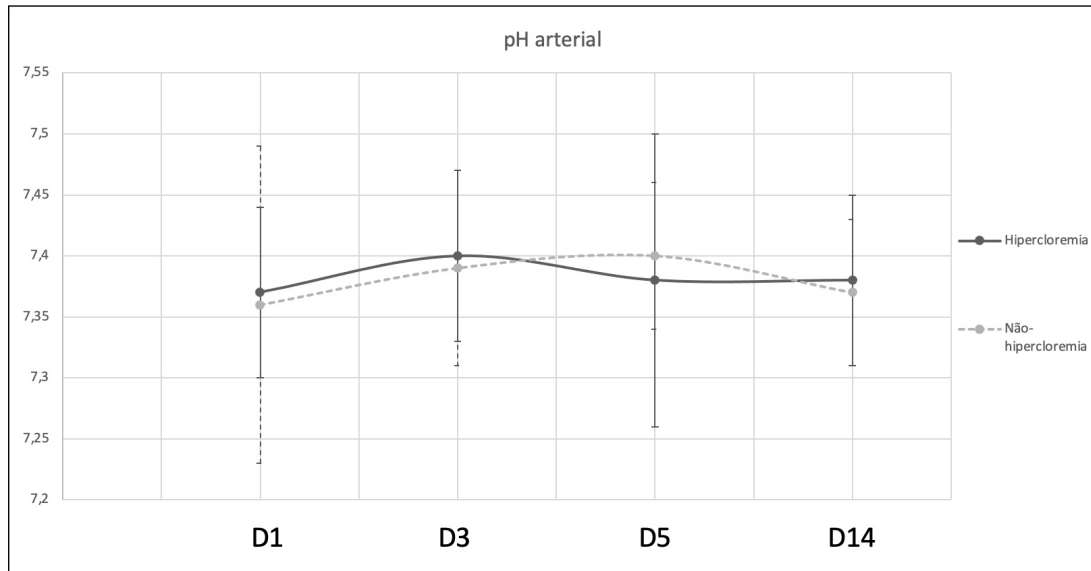
Gráfico 5 - Valores médios de Lactato Arterial (mg/dL) em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



$p_{\text{grupo}} = 0,008$ $p_{\text{momento}} < 0,001$ $p_{\text{interação}} = 0,003$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 6 - Valores médios de pH Arterial em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



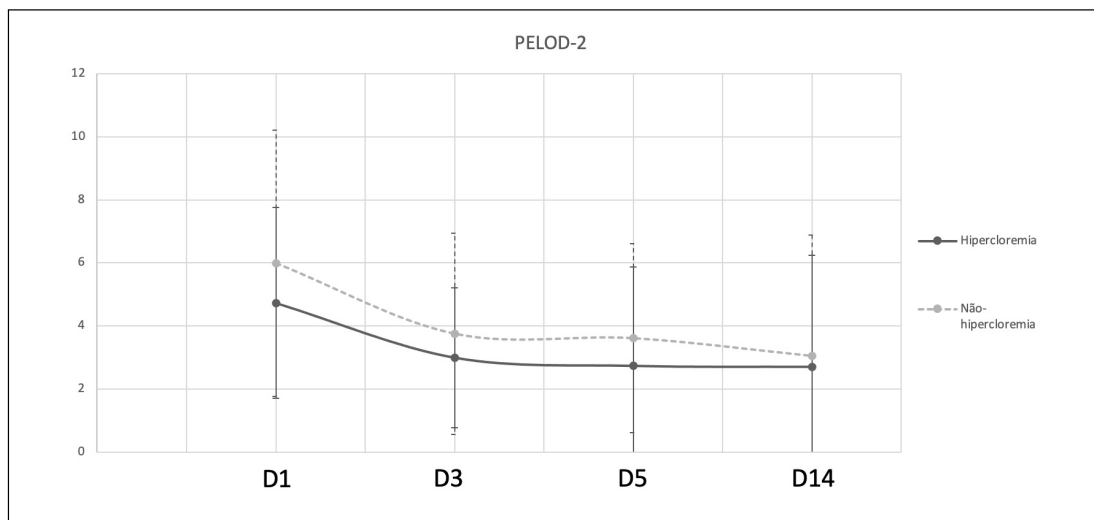
$p_{\text{grupo}} = 0,734$

$p_{\text{momento}} = 0,040$

$p_{\text{interação}} = 0,361$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 7 - Valores médios de PELOD-2 em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão:



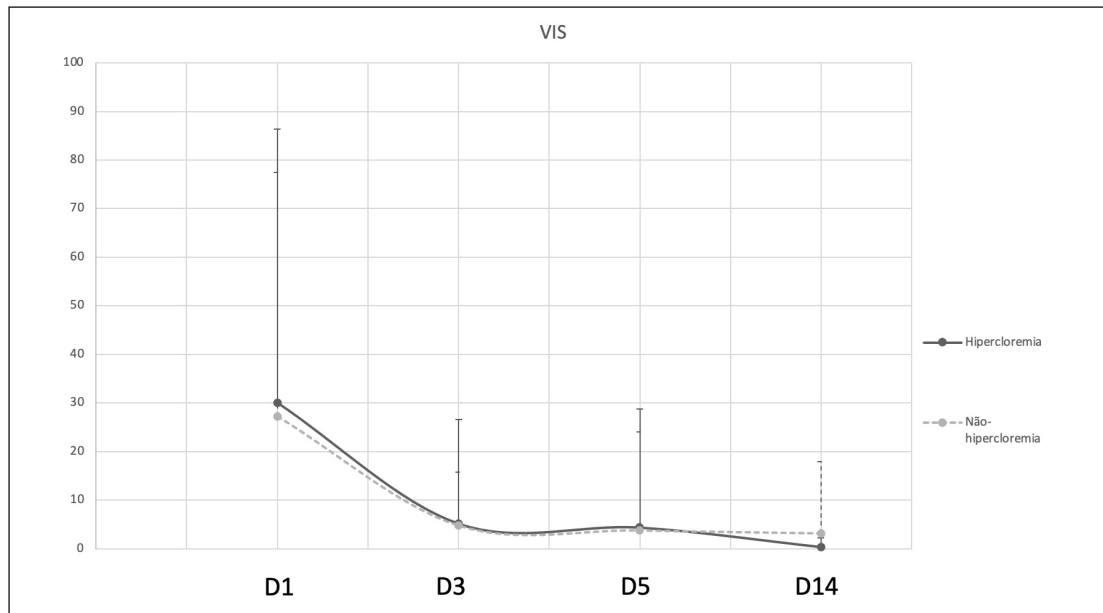
$p_{\text{grupo}} = 0,026$

$p_{\text{momento}} < 0,001$

$p_{\text{interação}} = 0,926$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 8 - Valores médios de VIS em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



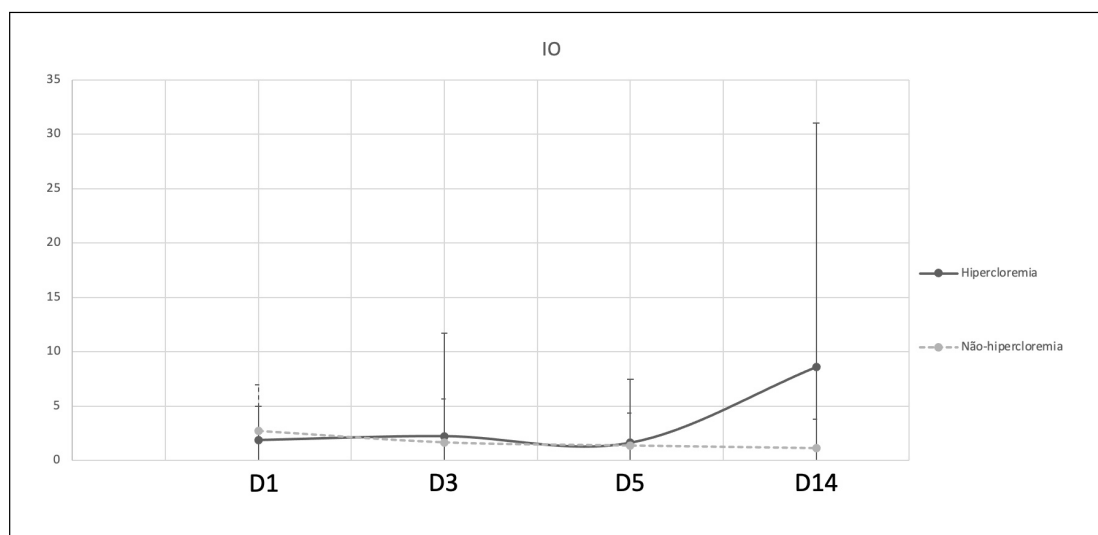
$p_{\text{grupo}} = 0,732$

$p_{\text{momento}} < 0,001$

$p_{\text{interação}} < 0,001$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 9 - Valores médios de IO em diferentes momentos de avaliação, segundo grupos de S_{CL} a admissão



$p_{\text{grupo}} = 0,294$

$p_{\text{momento}} = 0,857$

$p_{\text{interação}} = 0,409$

Médias e desvios-padrão representados por linhas e barras.

A Tabela 11 mostra os resultados das análises não-ajustadas e ajustadas do tempo de internação em UTI. A presença de hiponatremia ($S_{Na} < 135$ mEq/L) durante a internação e os valores de PIM-3 apresentaram associação estatisticamente significativa com tempo de internação, tanto isoladamente quanto após ajuste ($p < 0,05$). A chance de alta no paciente com hiponatremia foi 58,4% menor. A cada 1% a mais de mortalidade predita por PIM-3, a chance de alta encontrada foi 47,8% menor, independente das demais variáveis analisadas.

Tabela 11 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do indicador tempo de internação a alta

Variável	HR	IC (95%)		p	HR	IC (95%)		p
	Não ajustado	Inferior	Superior		Ajustado	Inferior	Superior	
Idade (meses)	0,999	0,995	1,003	0,549	1,001	0,996	1,005	0,802
Sexo (Masculino)	1,117	0,769	1,623	0,561	1,125	0,750	1,687	0,569
Transplante Intervivos	1,108	0,667	1,839	0,693				
Hipernatremia	0,642	0,395	1,042	0,073	0,659	0,404	1,074	0,094
Hiponatremia	0,460	0,313	0,675	<0,001	0,416	0,279	0,621	<0,001
BH Intraoperatório	1,000	0,998	1,001	0,466				
Peso internação	0,999	0,982	1,017	0,939				
PIM-3	0,560	0,384	0,815	0,002	0,522	0,353	0,772	0,001
PELD/MELD	0,987	0,968	1,006	0,182	0,985	0,965	1,006	0,164
S_{Cr} Base	0,938	0,559	1,574	0,808				
S_{CL} admissão ≥ 110 mEq/L	1,045	0,722	1,513	0,815	1,065	0,715	1,586	0,757

Regressão de Cox bivariada e múltipla (modelo completo).

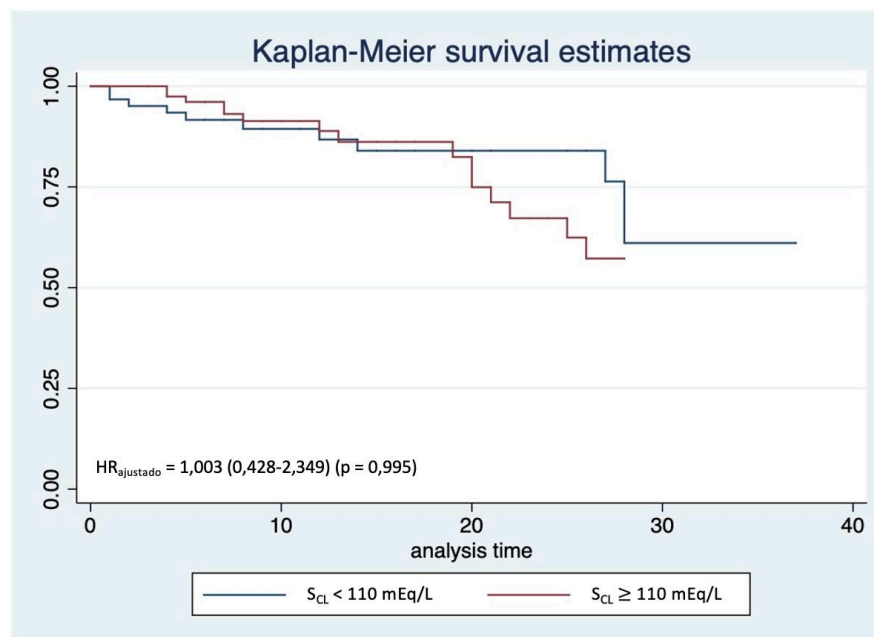
Os valores de PIM-3 apresentaram associação estatisticamente significativa com a mortalidade em 28 dias, mesmo após ajuste das variáveis ($p = 0,004$). O risco de morte em 28 dias aumentou 59,2% para cada 1% a mais de mortalidade predita por PIM-3 (Tabela 12). No Gráfico 10, há as curvas de Kaplan-Meier para mortalidade em 28 dias, segundo grupo de S_{CL} a admissão.

Tabela 12 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do indicador tempo de mortalidade em 28 dias

Variável	HR Não ajustado	IC (95%)		p	HR Ajustado	IC (95%)		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Idade (meses)	0,998	0,989	1,006	0,588	0,998	0,988	1,007	0,634
Sexo (masculino)	1,772	0,809	3,883	0,153	1,852	0,810	4,235	0,144
Transplante intervivos	0,698	0,279	1,745	0,442				
Hipernatremia	1,878	0,848	4,158	0,120	1,418	0,570	3,527	0,453
Hiponatremia	0,554	0,244	1,258	0,158	0,810	0,315	2,087	0,663
BH Intraoperatório	1,000	0,997	1,003	0,787				
Peso internação	0,992	0,952	1,032	0,682				
PIM-3	1,749	1,315	2,327	<0,001	1,592	1,165	2,177	0,004
PELD/MELD	1,011	0,971	1,053	0,593				
S _{Cr} Base	0,910	0,305	2,718	0,866				
S _{CL} admissão ≥ 110 mEq/L	1,128	0,517	2,461	0,761	1,003	0,428	2,349	0,995

Regressão de Cox bivariada e múltipla (modelo completo).

Gráfico 10 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade em 28 dias, segundo grupo de S_{CL} a admissão



As Tabelas 13 e 14 mostram que após ajuste das variáveis no modelo, a realização de transplante intervivos e os valores de PIM-3 se associaram tanto a necessidade de ventilação mecânica ($p = 0,014$ e $p = 0,006$, respectivamente) quanto ao uso de DVA ($p = 0,024$ e $p = 0,003$, respectivamente). O risco de ventilação mecânica foi 53,8% menor em pacientes submetidos a transplante hepático intervivos ou LDLT, quando comparados a pacientes submetidos a transplante de doador falecido. A cada aumento de 1% na mortalidade predita por PIM-3, o risco de ventilação mecânica aumentou 47,5%, independente das demais variáveis. O risco de necessidade de DVA foi 50,1% menor em pacientes submetidos a transplante hepático intervivos ou LDLT. A cada aumento de 1% na mortalidade predita por PIM-3, o risco de necessidade de DVA aumentou 52%, independente das demais variáveis.

Tabela 13 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do tempo de ventilação mecânica

Variável	HR Não	IC (95%)		p	HR	IC (95%)		p
	ajustado	Inferior	Superior		Ajustado	Inferior	Superior	
Idade (meses)	0,996	0,991	1,001	0,100	0,993	0,978	1,009	0,411
Sexo (masculino)	1,145	0,761	1,723	0,516	1,186	0,773	1,817	0,435
Transplante intervivos	0,659	0,390	1,113	0,119	0,462	0,250	0,854	0,014
Hipernatremia	1,415	0,899	2,226	0,134	1,331	0,829	2,139	0,237
Hiponatremia	0,839	0,542	1,298	0,430				
BH Intraoperatório	1,001	0,999	1,003	0,209				
Peso internação	0,983	0,960	1,005	0,129	0,997	0,932	1,066	0,929
PIM-3	1,312	0,987	1,746	0,062	1,475	1,115	1,950	0,006
PELD/MELD	1,018	0,997	1,039	0,090	1,010	0,987	1,034	0,392
S _{Cr} Base	0,654	0,294	1,457	0,299				
S _{Cl} admissão ≥ 110 mEq/L	0,923	0,613	1,390	0,701	0,820	0,528	1,274	0,378

Regressão de Cox bivariada e múltipla (modelo completo).

Tabela 14 - Resultado das análises não-ajustadas e ajustadas do tempo de DVA

Variável	HR Não ajustado				p	HR Ajustado			
	IC (95%)		IC (95%)			IC (95%)		IC (95%)	
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	p	
Idade (meses)	0,999	0,995	1,004	0,698	0,997	0,992	1,002	0,232	
Sexo (masculino)	1,150	0,753	1,754	0,518	1,322	0,849	2,058	0,217	
Transplante intervivos	0,660	0,385	1,130	0,130	0,499	0,274	0,912	0,024	
Hipernatremia	1,371	0,857	2,194	0,188	1,225	0,753	1,994	0,413	
Hiponatremia	0,935	0,595	1,467	0,769					
BH Intraoperatório	1,000	0,998	1,001	0,838					
Peso internação	0,999	0,980	1,019	0,937					
PIM-3	1,385	1,045	1,834	0,023	1,520	1,153	2,004	0,003	
PELD/MELD	1,007	0,986	1,028	0,537					
S _{Cr} Base	1,015	0,614	1,677	0,954					
S _{CL} admissão ≥ 110 mEq/L	1,179	0,771	1,802	0,447	1,214	0,772	1,908	0,401	

Regressão de Cox bivariada e múltipla (modelo completo).

Cinquenta e dois (36,3%) pacientes do total apresentaram LRA durante a internação, sendo 41 (28,7%) pacientes com LRA moderada/grave. A Tabela 15 mostra que na análise não-ajustada, hipernatremia ($S_{Na} > 145$ mEq/L) e hiponatremia ($S_{Na} < 135$ mEq/L) ao longo da internação, $S_{CL} \geq 110$ mEq/L a admissão e valores de PIM-3 apresentaram associação estatisticamente significativa com incidência de LRA ao longo da internação em UTI ($p < 0,05$). Após ajuste das variáveis, hipernatremia, hiponatremia e os valores de PIM-3 mantiveram associação com incidência de LRA ($p < 0,05$). Pacientes com hipernatremia apresentaram OR 3,84 (IC95% 1,47-9,99; $p = 0,006$) para LRA. Pacientes com hiponatremia apresentaram OR 3,46 (IC95% 1,38-8,70; $p = 0,008$). A cada 1% de aumento na mortalidade predita por PIM-3, houve um aumento de 1,82 vezes na incidência de LRA, independente das demais variáveis.

Tabela 15 - LRA segundo características basais dos pacientes e resultado das análises não-ajustadas e ajustadas

Variável	LRA		OR Não ajustado	IC (95%)		p	OR Ajustado	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Idade (meses)#			1,009	1,000	1,016	0,275	1,010	0,984	1,037	0,446
Média ± DP	29,9 ± 39,3	48,3 ± 54,3								
Mediana (mín.; máx.)	13,7 (4,7; 185,8)	16 (6,1; 192,8)								
Sexo, n (%)*						0,954				
Feminino	48 (63,2)	28 (36,8)	1,00				1,00			
Masculino	42 (62,7)	25 (37,3)	1,02	0,52	2,01		1,12	0,50	2,51	0,788
Tipo de Transplante, n (%)*						0,150				
Doador Falecido	12 (50)	12 (50)	1,00				1,00			
Intervivos	78 (65,5)	41 (34,5)	0,53	0,22	1,27		0,74	0,23	2,31	0,599
Hipernatremia, n (%)*						0,006				
Não	77 (68,8)	35 (31,3)	1,00				1,00			
Sim	13 (41,9)	18 (58,1)	3,05	1,35	6,90		3,84	1,47	9,99	0,006
Hiponatremia, n (%)*						0,016				
Não	44 (74,6)	15 (25,4)	1,00				1,00			
Sim	46 (54,8)	38 (45,2)	2,42	1,17	5,01		3,46	1,38	8,70	0,008
S _{CL} Admissão, n (%)*						0,035				
< 110 mEq/L	33 (53,2)	29 (46,8)	1,00				1,00			
≥ 110 mEq/L	57 (70,4)	24 (29,6)	0,95	0,88	1,00		0,55	0,23	1,27	0,161
BH Intraoperatório#			1,000	0,997	1,003	0,927				
média ± DP	160,9 ± 114,6	163,4 ± 133,7								
mediana (mín.; máx.)	152,5 (-14; 509)	143,5 (-100; 627)								
Peso (Kg)*			1,034	1,001	1,069	0,117	0,984	0,888	1,091	0,765
Média ± DP	11,5 ± 9,2	15,5 ± 13								
Mediana (mín.; máx.)	8,6 (4,3; 57)	10 (5,5; 73)								

continua

Variável	LRA		OR Não ajustado	IC (95%)		p	OR Ajustado	IC (95%)		p	conclusão
	Não	Sim		Inferior	Superior			Inferior	Superior		
PIM3#			2,646	1,441	4,857	0,010	2,822	1,421	5,602	0,003	
Média ± DP	1,35 ± 0,44	1,78 ± 0,97									
Mediana (mín.; máx.)	1,26 (0,77; 3,56)	1,52 (0,74; 5,82)									
PELD/MELD#			1,024	0,988	1,062	0,145	1,027	0,982	1,074	0,241	
Média ± DP	15,6 ± 9,4	17,7 ± 9,8									
Mediana (mín.; máx.)	15,2 (0; 40)	17,5 (0; 38,7)									
Sc _r Base#			2,590	0,603	11,116	0,138	1,262	0,409	3,894	0,686	
Média ± DP	0,27 ± 0,19	0,35 ± 0,48									
Mediana (mín.; máx.)	0,2 (0,16; 1,5)	0,22 (0,17; 3,57)									

* Teste Chi-quadrado; # Teste de Mann-Whitney; Ajuste com regressão logística múltipla (modelo completo).

Na Tabela 16 há que hipernatremia e hiponatremia ao longo da internação e os valores de PIM-3 apresentaram associação estatisticamente significativa com LRA moderada e grave (KDIGO estágios 2 e 3) ($p < 0,05$). Após ajuste de variáveis, pacientes com hipernatremia apresentaram OR 3,49 (IC95% 1,32-9,23; $p = 0,012$) para LRA moderada e grave. Pacientes com hiponatremia apresentaram OR 4,24 (IC95% 1,52-11,85; $p = 0,006$) para LRA, após ajuste de variáveis. A cada 1% de aumento na mortalidade predita por PIM-3, houve um aumento de 2,05 vezes na incidência de LRA moderada e grave, independente das demais variáveis.

Tabela 16 - LRA moderada e grave (KDIGO estágios 2 e 3) segundo características basais dos pacientes e resultado das análises não-ajustadas e ajustadas

Variável	LRA moderada/grave		OR Não ajustado	IC (95%)		p	OR Ajustado	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Idade (meses)#			1,004	0,996	1,011	0,577	1,001	0,991	1,011	0,860
Média ± DP	34,2 ± 44,6	43 ± 49,8								
Mediana (mín.; máx.)	14 (4,7; 192,8)	13,8 (6,2; 182,5)								
Sexo, n (%)*						0,507				
Feminino	56 (73,7)	20 (26,3)	1,00				1,00			
Masculino	46 (68,7)	21 (31,3)	1,28	0,62	2,64		1,50	0,64	3,50	0,350
Tipo de Transplante, n (%)*						0,123				
Doador Falecido	14 (58,3)	10 (41,7)	1,00				1,00			
Intervivos	88 (73,9)	31 (26,1)	0,49	0,20	1,22		0,50	0,16	1,61	0,246
Hipernatremia, n (%)*						0,022				
Não	85 (75,9)	27 (24,1)	1,00				1,00			
Sim	17 (54,8)	14 (45,2)	2,59	1,13	5,94		3,49	1,32	9,23	0,012
Hiponatremia, n (%)*						0,009				
Não	49 (83,1)	10 (16,9)	1,00				1,00			
Sim	53 (63,1)	31 (36,9)	2,87	1,27	6,45		4,24	1,52	11,85	0,006
S _{CL} Admissão, n (%)*						0,229				
< 110 mEq/L	41 (66,1)	21 (33,9)	1,00				1,00			
≥ 110 mEq/L	61 (75,3)	20 (24,7)	0,95	0,89	1,02		0,68	0,29	1,61	0,377
BH Intraoperatório#			0,998	0,995	1,001	0,321				
média ± DP	169,4 ± 124,6	142,2 ± 112,1								
mediana (mín.; máx.)	155 (-14; 627)	139 (-100; 585)								
Peso (Kg)*			1,012	0,980	1,044	0,401				
Média ± DP	12,6 ± 11,1	14 ± 10,3								
Mediana (mín.; máx.)	9 (4,3; 73)	9,6 (5,5; 47,3)								

continua

conclusão

Variável	LRA moderada/grave		OR Não ajustado	IC (95%)		p	OR Ajustado	IC (95%)		p
	Não	Sim		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
PIM3#			2,527	1,410	4,529	0,003	3,052	1,560	5,970	0,001
Média ± DP	1,38 ± 0,51	1,84 ± 1								
Mediana (mín.; máx.)	1,26 (0,74; 3,56)	1,56 (0,78; 5,82)								
PELD/MELD#			1,032	0,993	1,073	0,072	1,027	0,980	1,076	0,260
Média ± DP	15,5 ± 9,6	18,4 ± 9,2								
Mediana (mín.; máx.)	15,2 (0; 40)	19,3 (0; 38,7)								
Sc _r Base#			2,439	0,653	9,102	0,525				
Média ± DP	0,27 ± 0,18	0,37 ± 0,55								
Mediana (mín.; máx.)	0,21 (0,16; 1,5)	0,22 (0,17; 3,57)								

* Teste Chi-quadrado; # Teste de Mann-Whitney; Ajuste com regressão logística múltipla (modelo completo).

Quando avaliados os comportamentos médios das variáveis longitudinais, segundo a mortalidade, nota-se que o comportamento médio do bicarbonato arterial e dos valores séricos de AST diferiu entre pacientes que morreram e pacientes que sobreviveram ($p_{\text{interação}} = 0,047$ e $p_{\text{interação}} < 0,001$, respectivamente). O pH arterial foi estatisticamente maior, em média, nos pacientes que sobreviveram, em todos os momentos ($p < 0,001$) e o AG apresentou média mais elevada nos pacientes que morreram, independente do momento de avaliação ($p < 0,001$) (Tabela 17).

Tabela 17 - Descrição dos parâmetros avaliados ao longo da internação, segundo o indicador mortalidade e momentos de avaliação

Variável e Grupo	Momento				p (grupo)	p (momento)	p (interação)
	D1	D3	D5	D14			
S_{Na}(mEq/L)*							
Alta							
Média (DP)	139,2 (4,7)	136,4 (5,0)	135,4 (4,9)	136,7 (5,9)	0,990	< 0,001	0,237
Mediana (mín; máx)	140 (127; 154)	137 (119; 146)	136 (119; 145)	137 (125; 154)			
Óbito							
Média (DP)	140,3 (5,4)	134,9 (5,0)	136,6 (6,7)	136,1 (8,5)			
Mediana (mín; máx)	141 (127; 149)	137 (122; 140)	137,5(124;147)	137 (120; 149)			
S_K (mEq/L)*							
Alta							
Média (DP)	4,10 (0,65)	4,32 (1,95)	4,26 (0,60)	4,08 (0,69)	0,272	0,728	0,147
Mediana (mín; máx)	4,0 (2,5; 6,4)	4,1 (2,8; 5,6)	4,25 (3,1; 5,8)	4,0 (2,6; 5,8)			
Óbito							
Média (DP)	4,60 (1,08)	3,98 (0,69)	4,38 (1,72)	4,48 (0,99)			
Mediana (mín; máx)	4,4 (3,1; 7,4)	4,0 (2,6; 5,2)	3,8 (2,5; 10,1)	4,3 (2,8; 6,6)			
Bicarbonato (mEq/L)*							
Alta							
Média (DP)	21,7 (2,8)	21,7 (3,0)	21,6 (3,1)	21,8 (3,1)	0,061	0,030	0,047
Mediana (mín; máx)	22(11,4;27,4)	21,5(12,5;29,7)	21,8(13,8;32,9)	22,2(13,5;28,1)			
Óbito							
Média (DP)	19,3 (4,7)	22,1 (3,5)	21,0 (5,5)	21,7 (4,3)			
Mediana (mín; máx)	20,1(6,1;28)	21,6(15,7;30,9)	21,5(3,4;31,2)	21,0(15,6;27,1)			

continua

Variável e Grupo	Momento				p (grupo)	p (momento)	p (interação)
	D1	D3	D5	D14			
<i>conclusão</i>							
pH*							
Alta							
Média (DP)	7,38 (0,08)	7,40 (0,07)	7,39 (0,07)	7,38 (0,05)	< 0,001	0,110	0,931
Mediana (mín; máx)	7,39(7,07;7,52)	7,40(7,08;7,54)	7,39(7,00;7,53)	7,39(7,23;7,49)			
Óbito							
Média (DP)	7,32 (0,15)	7,36 (0,09)	7,34 (0,19)	7,33 (0,10)			
Mediana (mín; máx)	7,36(6,65;7,45)	7,39(7,18;7,52)	7,37(6,59; 7,56)	7,32(7,14;7,48)			
AG*							
Alta							
Média (DP)	13,4 (4,8)	12,4 (3,1)	12,3 (3,3)	13,6 (3,4)	<0,001	0,002	0,208
Mediana (mín; máx)	12,8(4,5;29,6)	12,3(3,2;21,0)	12,5(2,3;22,0)	13,7(0,9;22,4)			
Óbito							
Média (DP)	20,3 (11,5)	15,7 (5,4)	17,2 (10,2)	17,2 (5,5)			
Mediana (mín; máx)	16,8(5,4;51,8)	15,3(8,3;34,6)	15,8(5,6;51,6)	15,9(9,4; 29,6)			
AST* (UI/L)							
Alta							
Média (DP)	1100,7 (1570,1)	277 (373,9)	133,9 (146)	100,9 (186,2)	0,001	<0,001	<0,001
Mediana (mín; máx)	633,5(28; 12087)	162,5(18; 2694)	82,5(1,7; 934)	40(9; 953)			
Óbito							
Média (DP)	2486,3 (2636,2)	637,8 (681,9)	213,7 (172,8)	215,1 (340,4)			
Mediana (mín; máx)	1328(196; 9223)	403 (44; 2169)	183,5 (22; 600)	54 (16; 1147)			

A Tabela 18 mostra que os pacientes que morreram apresentaram bicarbonato arterial médio estatisticamente menor no D1 que os pacientes que sobreviveram ($p < 0,05$).

Tabela 18 - Resultado das comparações do bicarbonato arterial entre os desfechos (mortalidade) e momentos

Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Alta D1 - Alta D3	-0,01	0,36	1	>0,999	-1,13	1,11
Alta D1 - Alta D5	0,06	0,42	1	>0,999	-1,27	1,38
Alta D1 - Alta D14	-0,30	0,54	1	>0,999	-1,98	1,39
Alta D1 - Óbito D1	2,39	0,71	1	0,020	0,19	4,59
Alta D1 - Óbito D3	-0,03	0,75	1	>0,999	-2,37	2,31
Alta D1 - Óbito D5	0,86	0,79	1	>0,999	-1,63	3,34
Alta D1 - Óbito D14	0,36	1,02	1	>0,999	-2,83	3,54
Alta D3 - Alta D5	0,07	0,37	1	>0,999	-1,10	1,23
Alta D3 - Alta D14	-0,29	0,53	1	>0,999	-1,93	1,36
Alta D3 - Óbito D1	2,40	0,71	1	0,019	0,20	4,60
Alta D3 - Óbito D3	-0,02	0,75	1	>0,999	-2,36	2,32
Alta D3 - Óbito D5	0,87	0,79	1	>0,999	-1,62	3,35
Alta D3 - Óbito D14	0,37	1,02	1	>0,999	-2,82	3,55
Alta D5 - Alta D14	-0,35	0,49	1	>0,999	-1,89	1,18
Alta D5 - Óbito D1	2,34	0,71	1	0,029	0,11	4,56
Alta D5 - Óbito D3	-0,09	0,76	1	>0,999	-2,45	2,27
Alta D5 - Óbito D5	0,80	0,80	1	>0,999	-1,70	3,30
Alta D5 - Óbito D14	0,30	1,02	1	>0,999	-2,90	3,50
Alta D14 - Óbito D1	2,69	0,78	1	0,016	0,26	5,12
Alta D14 - Óbito D3	0,27	0,82	1	>0,999	-2,29	2,82
Alta D14 - Óbito D5	1,15	0,86	1	>0,999	-1,54	3,84
Alta D14 - Óbito D14	0,65	1,07	1	>0,999	-2,70	4,00
Óbito D1 - Óbito D3	-2,42	0,79	1	0,058	-4,88	0,03
Óbito D1 - Óbito D5	-1,54	0,93	1	>0,999	-4,44	1,36
Óbito D1 - Óbito D14	-2,04	1,15	1	>0,999	-5,63	1,56
Óbito D3 - Óbito D5	0,89	0,84	1	>0,999	-1,75	3,52
Óbito D3 - Óbito D14	0,39	1,15	1	>0,999	-3,21	3,98
Óbito D5 - Óbito D14	-0,50	1,07	1	>0,999	-3,85	2,85

Comparações múltiplas de Bonferroni.

A Tabela 19 mostra que, tanto os pacientes que sobreviveram quanto os que morreram tiveram queda progressiva nos valores de AST do D1 para os demais momentos de avaliação ($p < 0,05$). Os pacientes que morreram tiveram AST mais elevado no D1 que os pacientes que sobreviveram ($p < 0,05$).

Tabela 19 - Resultado das comparações dos valores de AST entre os desfechos (mortalidade) e momentos

Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Alta D1 - Alta D3	823,64	122,12	1	<0,001	442,17	1205,11
Alta D1 - Alta D5	969,49	136,92	1	<0,001	541,79	1397,19
Alta D1 - Alta D14	1004,39	172,00	1	<0,001	467,10	1541,69
Alta D1 - Óbito D1	-1385,64	224,02	1	<0,001	-2085,41	-685,86
Alta D1 - Óbito D3	499,80	235,25	1	0,941	-235,05	1234,65
Alta D1 - Óbito D5	902,42	249,46	1	0,008	123,19	1681,66
Alta D1 - Óbito D14	873,44	323,31	1	0,193	-136,49	1883,37
Alta D3 - Alta D5	145,85	126,24	1	>0,999	-248,48	540,18
Alta D3 - Alta D14	180,75	170,46	1	>0,999	-351,71	713,22
Alta D3 - Óbito D1	-2209,27	224,02	1	<0,001	-2909,04	-1509,50
Alta D3 - Óbito D3	-323,84	235,25	1	>0,999	-1058,69	411,01
Alta D3 - Óbito D5	78,79	249,46	1	>0,999	-700,45	858,02
Alta D3 - Óbito D14	49,80	323,31	1	>0,999	-960,13	1059,73
Alta D5 - Alta D14	34,90	163,96	1	>0,999	-477,25	547,06
Alta D5 - Óbito D1	-2355,12	226,29	1	<0,001	-3061,99	-1648,26
Alta D5 - Óbito D3	-469,69	237,41	1	>0,999	-1211,30	271,92
Alta D5 - Óbito D5	-67,06	251,50	1	>0,999	-852,68	718,55
Alta D5 - Óbito D14	-96,05	324,89	1	>0,999	-1110,91	918,80
Alta D14 - Óbito D1	-2390,03	248,02	1	<0,001	-3164,78	-1615,27
Alta D14 - Óbito D3	-504,59	258,21	1	>0,999	-1311,17	301,99
Alta D14 - Óbito D5	-101,97	271,22	1	>0,999	-949,19	745,25
Alta D14 - Óbito D14	-130,96	340,38	1	>0,999	-1194,22	932,31
Óbito D1 - Óbito D3	1885,44	267,76	1	<0,001	1049,04	2721,83
Óbito D1 - Óbito D5	2288,06	301,86	1	<0,001	1345,11	3231,01
Óbito D1 - Óbito D14	2259,07	368,49	1	<0,001	1108,00	3410,14
Óbito D3 - Óbito D5	402,62	286,00	1	>0,999	-490,75	1296,00
Óbito D3 - Óbito D14	373,64	371,77	1	>0,999	-787,67	1534,95
Óbito D5 - Óbito D14	-28,99	358,31	1	>0,999	-1148,25	1090,27

Comparações múltiplas de Bonferroni.

A Tabela 20 mostra que houve diminuição progressiva nos valores de S_{Na} ao longo da internação em todos os pacientes ($p < 0,05$). Os valores de pH foram, em média, 0,05 pontos maiores nos pacientes que sobreviveram comparados aos valores nos pacientes que morreram, em todos os momentos de avaliação ($p < 0,001$). O AG foi, em média, estatisticamente maior nos pacientes que morreram, independente do momento de avaliação ($p < 0,001$) e passou por diminuição até o D5 em todos os pacientes.

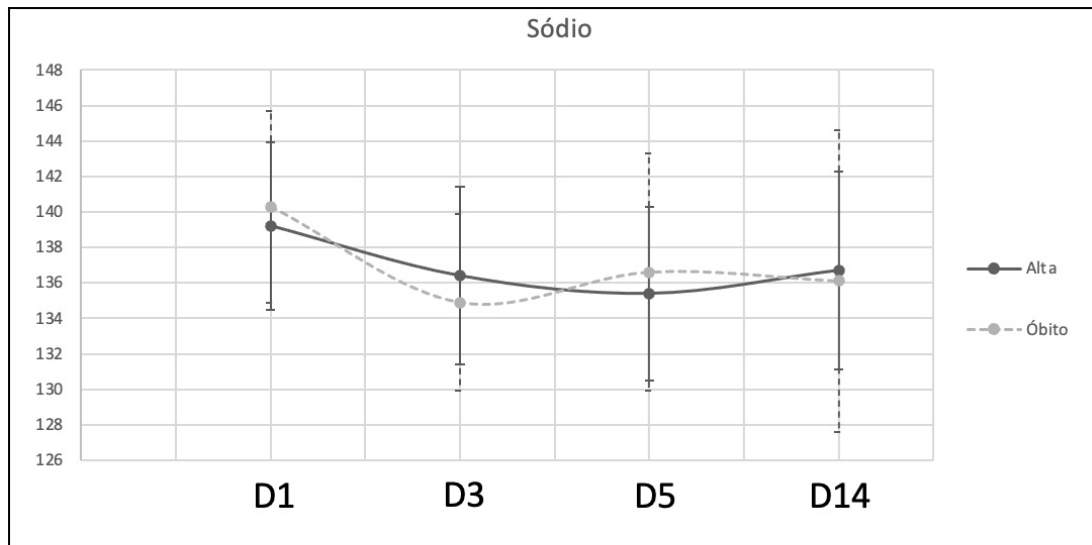
Tabela 20 - Resultados das comparações de S_{Na} , pH arterial e AG entre os desfechos (mortalidade) e momentos

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
S_{Na}	D1 - D3	3,98	0,71	1	<0,001	2,10	5,87
	D1 - D5	3,77	0,82	1	<0,001	1,61	5,93
	D1 - D14	3,05	1,01	1	0,016	0,38	5,72
	D3 - D5	-0,21	0,76	1	>0,999	-2,22	1,80
	D3 - D14	-0,93	1,02	1	>0,999	-3,62	1,75
	D5 - D14	-0,72	0,97	1	>0,999	-3,27	1,83
pH arterial	Alta - Óbito	0,05	0,01	1	<0,001	0,03	0,08
	Alta - Óbito	-5,40	0,80	1	<0,001	-6,96	-3,84
AG	D1 - D3	2,38	0,65	1	0,002	0,66	4,11
	D1 - D5	2,05	0,78	1	0,050	0,00	4,11
	D1 - D14	0,97	0,97	1	>0,999	-1,60	3,54
	D3 - D5	-0,33	0,70	1	>0,999	-2,17	1,51
	D3 - D14	-1,41	0,96	1	0,859	-3,96	1,13
	D5 - D14	-1,08	0,89	1	>0,999	-3,44	1,27

Comparações múltiplas de Bonferroni.

Nos Gráficos de 11 a 16 está descrito o comportamento ao longo do tempo das diferentes variáveis longitudinais avaliadas, segundo desfecho (mortalidade).

Gráfico 11 - Valores médios de S_{Na} (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



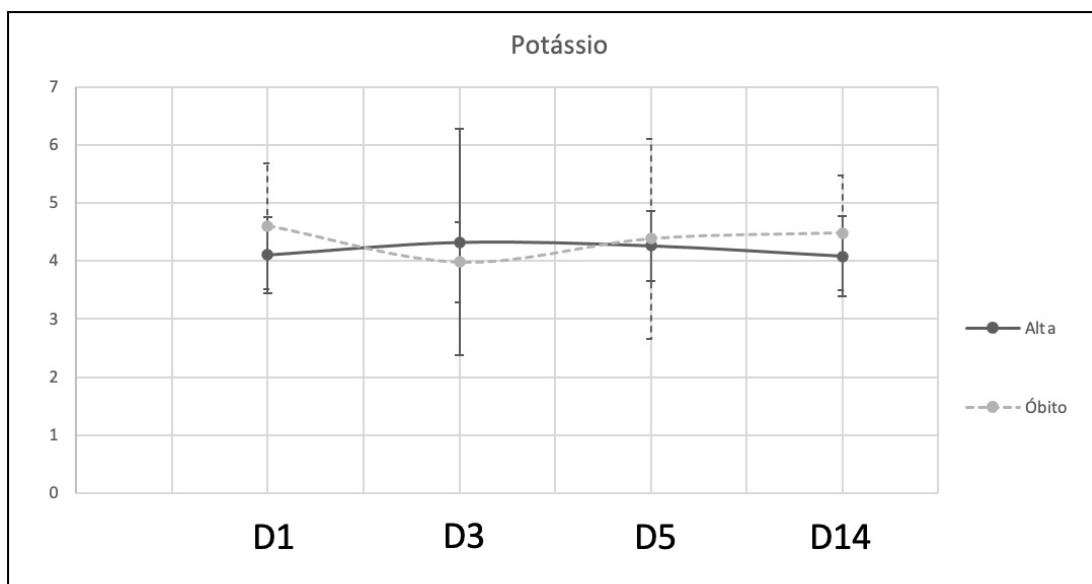
$p_{\text{grupo}} = 0,990$

$p_{\text{momento}} < 0,001$

$p_{\text{interação}} = 0,237$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 12 - Valores médios de S_K (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



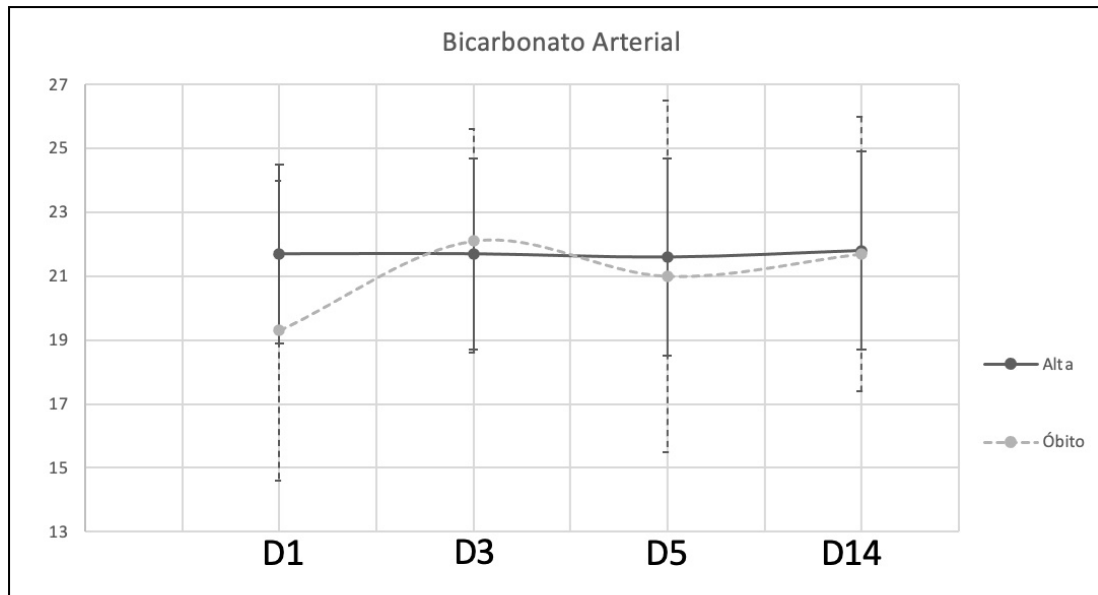
$p_{\text{grupo}} = 0,272$

$p_{\text{momento}} = 0,728$

$p_{\text{interação}} = 0,147$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 13 - Valores médios de Bicarbonato Arterial (mEq/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



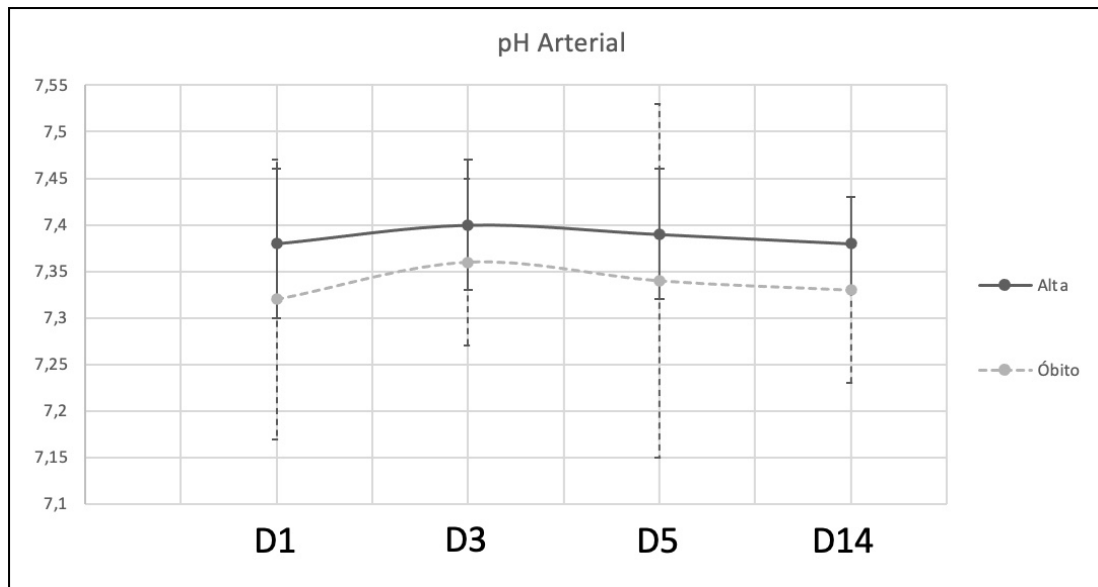
$p_{\text{grupo}} = 0,061$

$p_{\text{momento}} = 0,030$

$p_{\text{interação}} = 0,047$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 14 - Valores médios de pH Arterial em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



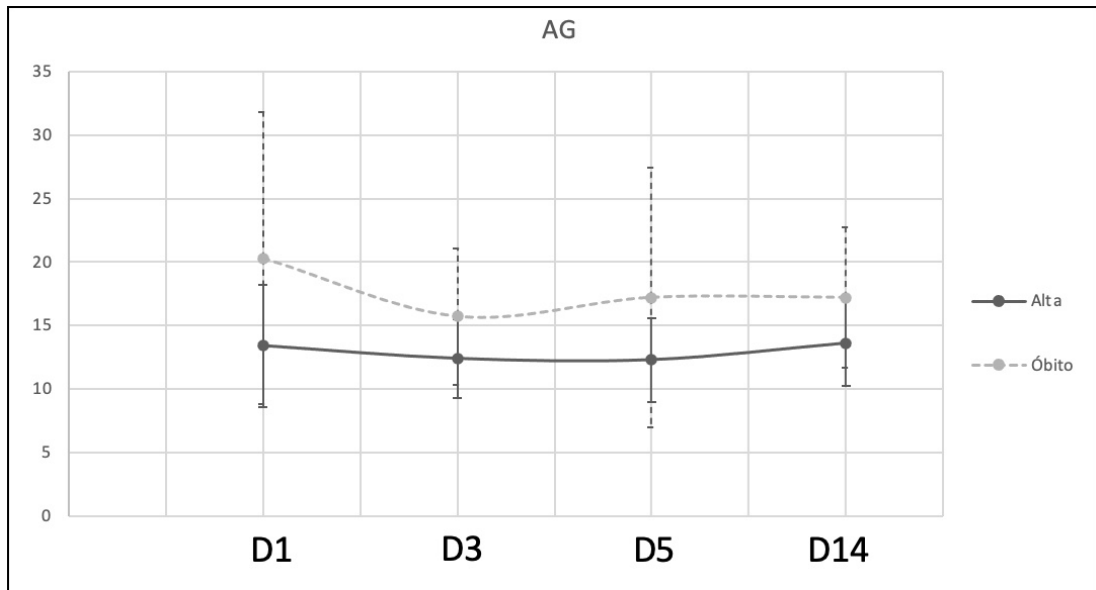
$p_{\text{grupo}} < 0,001$

$p_{\text{momento}} = 0,110$

$p_{\text{interação}} = 0,931$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 15 - Valores médios de AG em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



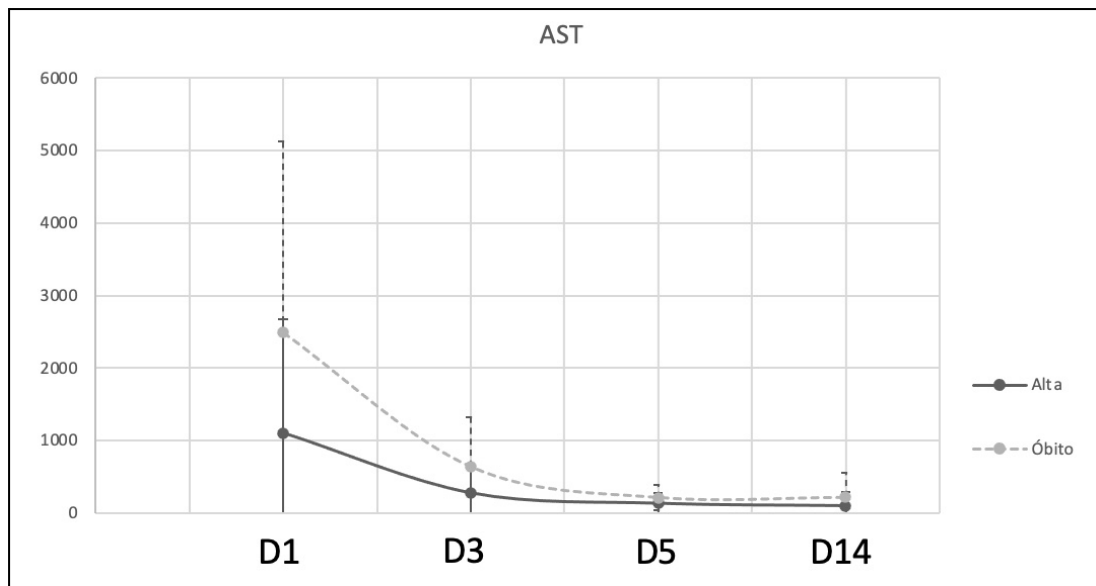
$p_{\text{grupo}} < 0,001$

$p_{\text{momento}} = 0,002$

$p_{\text{interação}} = 0,208$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

Gráfico 16 - Valores médios de AST (UI/L) em diferentes momentos de avaliação, segundo mortalidade



$p_{\text{grupo}} = 0,001$

$p_{\text{momento}} < 0,001$

$p_{\text{interação}} < 0,001$

Médias e Desvios-Padrão representados por linhas e barras.

O RAI foi avaliado com 12 horas de internação em UTI. Os resultados da performance do teste, determinados pela curva ROC, encontram-se discriminados na Gráfico 17 e na Tabela 21. O RAI demonstrou uma predição adequada para LRA moderada/grave (KDIGO estágios 2 ou 3) com 72 horas de UTI, com índice Youden 0,40 para um valor de corte maior ou igual a 10.

Gráfico 17 - Curva ROC da Performance do RAI para determinação de LRA moderada/grave com 72 horas de internação em UTI

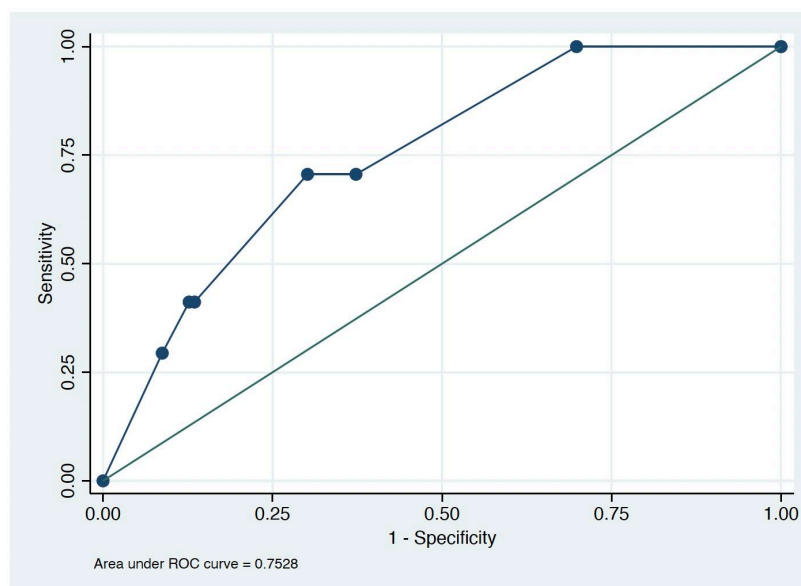


Tabela 21 - Discriminação de sensibilidade, especificidade e classificação correta para diferentes valores de corte de RAI x LRA moderada/grave com 72 horas de UTI

Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	Classificação correta
≥ 3	100,00%	0,00%	11,89%
≥ 5	100,00%	30,16%	38,46%
≥ 6	70,59%	62,70%	63,64%
≥ 10	70,59%	69,84%	69,93%
≥ 12	41,18%	86,51%	81,12%
≥ 20	41,18%	87,30%	81,82%
40	28,41%	91,27%	83,92%

Análise ROC não-paramétrica

5 DISCUSSÃO

Considerando a relativa escassez e heterogeneidade de dados pediátricos quanto a relação entre hiperclôremia e pior prognóstico, foi conduzida uma revisão sistemática preliminar, a qual teve por intuito reunir as melhores evidências para a determinação de valores de corte na definição de hiperclôremia e o estabelecimento do momento ideal para análise do impacto dos valores de S_{CL} no paciente crítico.

Mesmo no contexto de certa falta de homogeneidade nas avaliações e nos pacientes incluídos, considerando o momento de avaliação de hiperclôremia e seu valor de corte, foi possível estabelecer que valores maiores ou iguais a 110 mEq/L relacionaram-se a pior prognóstico em diferentes populações de pacientes críticos, segundo os estudos incluídos na revisão sistemática. O valor prognóstico de uma variável é dependente do momento em que ela é avaliada, com isso o momento ideal para se avaliar os impactos da hiperclôremia ainda é incerto.

A opção por utilizar as medidas de S_{CL} a admissão se baseou no potencial dessa medida refletir condições inerentes ao manejo pré-internação em UTI, ao fato de poder-se estabelecer relação temporal mais adequada a eventos como o desenvolvimento de LRA, além da sua relação longitudinal com valores persistentes de S_{CL} mais elevados, em pacientes admitidos já em situação de hiperclôremia.

Na coorte do presente estudo, os dados de características de base dos grupos hiperclorêmia e não-hiperclorêmia mostram uma boa homogeneidade entre os grupos, com as diferenças de valores basais de S_{Cr} e quanto a relativa maior prevalência de AVB, como diagnóstico de base, entre pacientes hiperclorêmicos não se mantendo estatisticamente relevantes nas análises de desfechos realizadas.

Estudos recentes têm se concentrado na relação entre valores elevados de S_{CL} e LRA (Barhight *et al.*, 2020; Williams *et al.*, 2020). Essa relação é explicada, em parte, por alterações de fluxo sanguíneo arteriolar aferente, com a hiperclorêmia levando a vasoconstrição e prejuízos a TFG. Esse processo, apesar de ainda necessitar de maior comprovação donexo causal, é tido como o mecanismo fisiopatológico principal.

Dados recentes apontam que a persistência de hiperclorêmia além de 7 dias de internação levou a menores taxas de recuperação de função renal após LRA (Barhight *et al.*, 2020). O SPink Trial (Williams *et al.*, 2020), estudo randomizado, duplo-cego avaliando comparativamente o uso de Plasma-lyte e de solução salina 0,9% na ressuscitação de pacientes com cetoacidose diabética, demonstrou que apenas a hiperclorêmia com 24 horas de internação, e não as medidas a admissão, era independentemente relacionada a maior incidência de LRA. Tal observação leva a questionamentos se as elevações de S_{CL} seriam um evento associado a administração de fluidos ricos em cloreto, servindo como um marcador associado de uma maior administração de volume (Honore *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a coorte realizada com pacientes transplantados hepáticos serve ao papel de ampliar a compreensão de potenciais relações entre hiperclotemia e piores desfechos, incluindo LRA, num subgrupo específico de doentes pouco contemplado na literatura médica.

A LRA é uma complicação bem descrita do pós-operatório de transplante hepático. No entanto, a maioria dos dados a respeito dessa complicação encontram-se concentrados em casuísticas de pacientes adultos, cujos fatores de risco, como obesidade, diabetes melito tipo 2, infecção por vírus hepatite C, são pouco comuns na população pediátrica (Silver *et al.*, 2020).

Estudos pediátricos apontam para uma incidência de LRA bastante variável, entre 34% e 67% (Nahum *et al.*, 2019 e Silver *et al.*, 2020). Uma coorte retrospectiva de 10 anos de um único centro americano, incluindo 91 pacientes, apresentou uma incidência de LRA de 57%, mostrando relação entre INR pré-operatório e maiores incidências de LRA com OR 1,50 (IC95% 1,00-2,26; $p = 0,05$) (Silver *et al.*, 2020).

Nesta casuística de 5 anos, incluindo um total de 143 pacientes transplantados hepáticos, houve uma incidência de LRA de 36,3%, consistente com os dados de literatura disponíveis. A disponibilidade de dados de DU a cada hora e de valores de S_{Cr} de base antecedendo o transplante são pontos importantes da coorte, otimizando o diagnóstico da LRA nesta população.

Quando avaliados os fatores associados ao desenvolvimento da LRA, encontrava-se que tanto para LRA moderada/grave quanto para LRA em

geral, a presença de hipercloremia a admissão não se associou a maiores incidências de acometimento renal, tanto em análise uni quanto multivariada.

Tais achados podem relacionar-se a características próprias da população analisada, como o uso padronizado de soluções balanceadas (Plasma-lyte®) na ressuscitação intraoperatória, levando a uma menor carga total administrada de cloreto. A falta de dados anestésicos mais detalhados que possibilitassem o cálculo da quantidade de cloreto administrada aos pacientes prejudicou uma análise mais aprofundada desse efeito. O único estudo prévio avaliando a questão dos fluidos ricos em cloreto em pacientes transplantados hepáticos (Nadeem *et al.*, 2014) mostrou associação entre LRA e altas cargas administradas de cloreto no pós-operatório (acima de 3.200 mL de solução salina 0,9%).

Apesar de não contemplar em sua avaliação dados de função renal, o escore prognóstico PIM-3 e a presença de distúrbios de sódio sérico (hipernatremia e hiponatremia) ao longo da internação, mostraram-se associados a LRA moderada/grave, mesmo após ajuste para variáveis de confusão, incluindo valores de S_{Cr} de base.

Um estudo retrospectivo realizado na Turquia (Ferah *et al.*, 2019), incluindo 51 pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático mostrou associação entre valores elevados de S_{Na} e maiores incidências de LRA, nesse caso determinada pelos critérios pRIFLE. Mesmo com a tendência de os critérios utilizados serem menos específicos que os critérios KDIGO, valores de S_{Na} acima de 145 mEq/L associaram-se a maiores incidências de LRA grave nessa subpopulação.

Na presente coorte, hipernatremia e hiponatremia associaram-se a LRA moderada e grave. Valores de $S_{Na} < 135$ mEq/L levaram a uma chance 4,24 vezes maior de LRA categorias 2 ou 3 pelo KDIGO, ao passo que valores de $S_{Na} > 145$ mEq/L levaram a uma chance 3,49 vezes maior de LRA nas mesmas categorias. O caráter retrospectivo do estudo, no entanto, permite apenas o estabelecimento de associações, impossibilitando estabelecer relações causais.

Os distúrbios de sódio sérico são eventos comuns no curso da doença renal aguda. Hiponatremias leves, com valores entre 125 mEq/L e 135 mEq/L, são vistos comumente como um efeito da redução da capacidade do rim excretar água livre de eletrólitos no contexto de uma injúria aguda. Menos frequente que a hiponatremia, a presença de valores de S_{Na} elevados podem ocorrer no contexto da LRA em sua fase não-oligúrica ou na recuperação da necrose tubular aguda, situações em que há redução na capacidade de concentração urinária.

A relação entre os distúrbios do sódio sérico e LRA é importante na subpopulação de pacientes transplantados hepáticos. Os valores de S_{Cr} sofrem com vários interferentes nesse grupo de doentes, incluindo a concentração de bilirrubinas plasmáticas, as oscilações de volemia, além de constituir um marcador tardio de disfunção renal. Os distúrbios de sódio, nessa situação, podem inclusive anteceder os aumentos de S_{Cr} , abrindo caminho para uma suspeita clínica de piora de função renal mais precoce. Estabelecimento dessa correlação ainda depende da realização de mais estudos clínicos.

Nos últimos anos, maior atenção tem sido dada a relação entre S_{Na} e prognóstico em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático. Dados compilados dos transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos (Bezinover *et al.*, 2020) mostram que a presença de hiponatremia levou a aumentos de mortalidade, mesmo antecedendo o transplante hepático, abrindo caminho para a incorporação das medidas de S_{Na} nos escores utilizados para definição de lista de transplante pediátrico. Nesse contexto, conhecer a relação entre distúrbios do sódio sérico e prognóstico pós-transplante, como visto nesta coorte, é de interesse clínico.

Quando avaliada a mortalidade, com base na análise de sobrevivência, observou-se que os valores de PIM-3 se associaram de forma isolada a maior risco de morte em 28 dias. Em sua terceira versão, o PIM-3 mostrou-se uma ferramenta simples e de fácil aplicabilidade no contexto da terapia intensiva pediátrica. A performance do escore é bastante variável em diferentes populações, sofrendo influência de uma série de condições como características do sistema de saúde, número de leitos da unidade avaliada, disponibilidade de recursos e perfil de patologias dos pacientes internados, com impactos na sua calibração (Zanatta, 2016). Apesar desses questionamentos, o que impacta na comparação da mortalidade predita com a observada, o escore mostra-se com boa capacidade discriminatória na subpopulação de pacientes transplantados hepáticos, servindo ao papel de auxiliar na distinção objetiva de pacientes com maior risco de óbito.

O uso do tempo de internação em UTI como desfecho tem algumas vantagens, em especial considerando situações em que o número de

pacientes incluídos nos estudos é pequeno para demonstrar efeitos sobre mortalidade, sua facilidade de obtenção em prontuários e sua relevância para pacientes críticos (Harhay *et al.*, 2019). Várias estratégias para sua análise são propostas na literatura médica, incluindo estratificação de óbitos versus sobreviventes, uso da análise de sobrevida e representações conjuntas sem contabilizar as perdas por óbitos.

Nos tempos de internação, a avaliação realizada novamente se baseou no conceito de análise de sobrevida. A análise de sobrevida, nesse contexto, se justifica por comparar riscos de eventos entre dois grupos em múltiplos momentos. Essa abordagem ainda permite analisar os dados de tempos de internação considerando diferenças quanto a pacientes que saíram da análise por receberem alta vivos da unidade ou por perdas devido a óbitos (*censoring by death*), minimizando o viés que as perdas por óbito pudessem causar no tempo de internação observado. A análise multivariada detectou que a presença de hiponatremia durante a internação e os valores de PIM-3 associaram-se de maneira isolada a menores chances de alta hospitalar ou maior tempo de internação. Tanto na análise univariada quanto na análise multivariada, a presença de hiperclóremia a admissão não apresentou relação com os tempos de internação.

Uma metanálise realizada por um grupo italiano avaliou os impactos da hiponatremia no tempo de internação e custos hospitalares (Corona *et al.*, 2016). Com um total de 46 estudos e mais de 3 milhões de pacientes incluídos, o estudo mostrou aumentos no tempo médio de internação, além de um aumento nos custos totais das internações em cerca de 3 mil dólares

americanos por paciente, quando comparados a pacientes normonatremicos. Assim, a relação entre hiponatremia e maiores tempos de internação em pacientes transplantados hepáticos pode auxiliar numa alocação de recursos mais racional nesse grupo de pacientes. Mais estudos do impacto econômico dessas observações são necessários.

PIM-3 e a realização de transplante intervivos se associaram ao tempo de ventilação mecânica e ao tempo de DVA de forma isolada, quando avaliados em termos de análise de sobrevida. Usados, respectivamente, em trabalhos que estudam o prognóstico de condições com impacto em disfunção respiratória e cardiovascular, tais desfechos ganham importância no contexto de um limitado poder estatístico para desfechos clínicos binários mais robustos como mortalidade (Yehya *et al.*, 2019).

Aumentos de 1% na mortalidade predita por PIM-3 levaram a aumentos no risco de necessidade de DVA e de necessidade de ventilação mecânica. O risco de necessidade de ventilação mecânica e de DVA foi menor nos pacientes submetidos a transplante hepático intervivos. Para ambos os desfechos, a presença de hiperclôremia a admissão não se mostrou isoladamente associada.

Dados do *Scientific Registry for Transplant Recipients* dos Estados Unidos mostram que pacientes submetidos a transplante hepático intervivos apresentam ganho significativo de sobrevida, mesmo em casos com escores MELD relativamente baixos (Jackson *et al.*, 2022), ganhos esses que foram comparáveis ou mais elevados que aqueles obtidos por transplantes de doadores falecidos. Nesse contexto, os achados de menor tempo de

ventilação mecânica e menor tempo de DVA mostrados nesta coorte, corroboram a segurança e viabilidade dessa técnica de transplante hepático, em concordância com robustos dados de grandes casuísticas internacionais.

No tocante às disfunções apresentadas pelos pacientes transplantados durante a internação em UTI, a presente análise foi baseada na comparação do comportamento evolutivo temporal de escores como PELOD-2 e VIS, além do IO, usado como um marcador de gravidade de insuficiência respiratória hipoxêmica, e dosagens de lactato arterial. Para tal, esses parâmetros foram comparados em diferentes momentos de avaliação e segundo os grupos de S_{CL} a admissão por meio de EEG. Esse modelo matemático permite estabelecer diferenças quantificáveis entre os comportamentos médios das variáveis ao longo do tempo, com medidas subsequentes guardando relação com medidas anteriores, em processo que se dilui ao longo do tempo.

As diferenças observadas no comportamento médio das dosagens de lactato arterial entre os grupos hiperclôremia e não hiperclôremia se concentraram nos primeiros momentos de avaliação. Os valores de lactato no primeiro dia de internação foram estatisticamente mais elevados nos pacientes não hiperclorêmicos.

Nos diferentes tipos de comprometimento cardiovascular ou choque, uma redução progressiva do lactato sérico ou *clearance* de lactato, é uma medida muito utilizada para se quantificar a adequação da ressuscitação fluídica (Bakker, 2017). Valores de lactato arterial acima de 1,0 mmol/L (9 mg/dL) correlacionam-se com menor oferta tecidual de oxigênio, mesmo

quando considerados outros fatores, como menor metabolização hepática e outros interferentes nas medidas.

Um estudo realizado em pacientes sépticos adultos mostrou que a administração de cerca de 1,4 L de solução cristalóide foi necessária para reduzir em 1 mmol/L as concentrações de lactato arterial (Hashim *et al.*, 2020). A presença de valores de lactato mais elevados no primeiro dia em pacientes não hiperclorêmicos, encontrados nesta coorte, pode estar relacionada a uma ressuscitação fluídica mais agressiva nos pacientes que apresentaram hiperclorêmia a admissão. Nesse contexto, os valores mais elevados de S_{CL} podem se traduzir em marcadores de uma maior carga fluídica administrada e não a um marcador prognóstico propriamente dito, com o benefício de uma melhor ressuscitação fluídica contrabalançando os efeitos deletérios da hiperclorêmia, como descrito em outros estudos (Commereuc *et al.*, 2019).

Os valores de PELOD-2, um escore para disfunção orgânica múltipla, apresentaram resultados médios mais elevados em pacientes não hiperclorêmicos ao longo da internação em UTI, quando comparados aos valores encontrados em pacientes com $S_{CL} \geq 110$ mEq/L. Diferente do previamente esperado, os dados obtidos apontam para maior grau de disfunção orgânica em pacientes não-hiperclorêmicos.

Não foi realizada uma análise diferencial para cada um dos cinco domínios de disfunção (neurológica, cardiovascular, renal, respiratória e hematológica) incluídos no PELOD-2, que permitisse avaliar se algum domínio foi responsável pela diferença encontrada entre os grupos. Ao se

avaliar o conjunto completo dos desfechos analisados (tempo de ventilação mecânica, tempos de DVA, incidências de LRA, comportamento médio de lactato sérico, IO e VIS), vê-se que os mesmos motivos levantados para a diferença de comportamento médio encontrado para o lactato arterial pode ter reflexos nessa evolução de mais intensa disfunção orgânica encontrada em pacientes sem hiperclorêmia a admissão em UTI, com os valores de $S_{CL} \geq 110$ mEq/L apresentando-se como marcadores de uma mais eficiente e intensa ressuscitação fluídica durante a cirurgia de transplante hepático.

Efeitos da hiperclorêmia sobre o sistema cardiovascular foram descritos (Pfortmueller *et al.*, 2018). Cargas elevadas de cloreto administradas podem se relacionar a maior necessidade de catecolaminas em uma maneira dose-dependente. Entretanto, apenas quando associada a acidose metabólica, pode-se verificar efeitos na diminuição das pressões arteriais médias (Kellum *et al.*, 2004). Extrapolando essas observações para os dados desta coorte, tem-se que uma potencial menor carga administrada de cloreto, na forma de cristaloides, antes da admissão a UTI pode ter levado a uma ressuscitação fluídica menos efetiva, com impacto em maior disfunção cardiovascular, valores mais elevados de AG e maiores valores de lactato sérico em pacientes sem hiperclorêmia.

Apesar da queda progressiva nos valores de VIS em ambos os grupos ao longo da internação, os valores encontrados no primeiro dia de UTI foram significativamente mais elevados nos pacientes hiperclorêmicos. Apesar de significativa, tal diferença foi inferior a 3 pontos (-2,86 pontos de diferença média, Tabela 9), correspondendo a menos de 0,05 mcg/kg/min de diferença

de dose de noradrenalina (DVA mais utilizada no contexto do pós-operatório de transplante hepático), tamanho de efeito que pode ser considerado clinicamente pouco relevante, apenas um achado estatístico fortuito.

Foram avaliados os comportamentos longitudinais de diferentes medidas de eletrólitos séricos e outros marcadores bioquímicos em relação a mortalidade. Os valores de AST no primeiro dia foram mais elevados nos pacientes que morreram, sendo que tanto pacientes que evoluíram a óbito quanto pacientes que sobreviveram tiveram queda progressiva desses valores ao longo da internação.

Os valores de transaminases nos primeiros dias pós-transplante hepático relacionam-se a eventos como lesão de isquemia-reperfusão, uso de solução de preservação (em transplantes de doadores falecidos), complicações vasculares (Fedoravicius e Charlton, 2016). Valores de primeiro dia tendem a se relacionar mais diretamente a intensidade da lesão de isquemia e reperfusão, com redução gradual em direção a normalidade nos dias subsequentes. Um estudo unicêntrico britânico prospectivo com amostra de 1272 pacientes adultos transplantados hepáticos, demonstrou que os valores mais elevados de AST no 3º pós-operatório associaram-se a maior perda de enxerto e mortalidade precoces (Robertson *et al.*, 2015). A presente casuística apresenta, portanto, um padrão de comportamento similar em relação a enzimas hepáticas, sendo que os valores de AST no primeiro dia podem constituir útil marcador substituto para intensidade de lesão de isquemia-reperfusão e potencial marcador prognóstico, necessitando de maior avaliação em estudos futuros.

Os valores médios de bicarbonato arterial, pH arterial e AG quando avaliados longitudinalmente mostram que teve maior impacto, em termos de sobrevida, um comportamento médio direcionado para acidose metabólica de AG elevado. A acidose metabólica de AG elevado representa o acúmulo de ânions não mensurados, incluindo lactato, cetoácidos, tóxicos exógenos e outros ácidos orgânicos em circulação (Morris e Low, 2008). Acidose se associa a uma série de efeitos adversos hemodinâmicos, respiratórios, cerebrais, com a sua persistência levando a maior mortalidade em pacientes criticamente doentes (Wendon *et al.*, 1989). Dessa maneira, conhecer o comportamento e impacto da acidose metabólica em pacientes transplantados hepáticos permite adoção de maior vigilância e abre caminho para uma intervenção mais precoce, com alvo de melhor prognóstico.

A realização de medidas de AG corrigido pela albumina sérica no presente estudo elimina um dos potenciais vieses descritos na avaliação e emprego desses valores em pacientes graves. A identificação da causa da acidose metabólica de AG aumentado depende do adequado conhecimento de história clínica, correlacionando-a a achados de exame físico e testes laboratoriais. Uma revisão meticulosa das condições clínicas que levam a essas condições, bem como das medicações administradas e suporte proposto ao paciente são fundamentais para um adequado manejo, sendo ainda um desafio clínico para o médico intensivista (Morris e Low, 2008). Identificação direta das causas de acidose metabólica é dificultada no contexto retrospectivo desta coorte, o que limitou a capacidade mais aprofundada de avaliação desse fenômeno no estudo.

Validado para uso em previsão de risco para LRA em crianças, o RAI foi formulado com base em variáveis de risco e variáveis de injúria (Meena *et al.*, 2022) (Figura 2). Uma revisão sistemática publicada em 2022 por Meena *et al.* avaliou a performance do RAI isoladamente e combinado a outros biomarcadores na predição de LRA moderada/grave em crianças. Os dados compilados em análise ROC mostram AUC de 0,88 (IC95% 0,95-0,91), uma boa performance diagnóstica desse índice realizado com 12 horas de internação para o desenvolvimento de LRA KGIDO 2 ou 3 com 3 dias de internação.

Nesta coorte, a performance isolada do RAI foi avaliada, mostrando AUC de 0,7528 para predição de LRA moderada/grave com 72 horas de UTI. Considerando as características da população analisada, um valor de corte de 10 demonstrou melhor performance, segundo avaliação pelo índice Youden. Dessa maneira, a aplicação do RAI com 12 horas de internação pode auxiliar na estratificação de risco e adoção mais precoce de medidas preventivas como otimização fluídica, controle eletrolítico e redução no uso de drogas nefrotóxicas.

O presente estudo apresenta, entre suas forças, o fato de avaliar de forma aprofundada os impactos prognósticos dos valores de S_{CL} e outros marcadores bioquímicos. Foi realizada uma avaliação longitudinal da função renal dos pacientes incluídos, a qual contemplou variações sequenciais da S_{Cr} e medidas de DU de hora em hora. Tais fatores permitiram traçar um panorama geral da LRA nesse grupo pacientes, permitindo explorar fatores que influenciem essa evolução. Apesar de contar com um tamanho de

amostra insuficiente para avaliação de desfechos como mortalidade, a população de 143 pacientes incluídos pode ser considerada substancial quando comparada a outros estudos envolvendo populações pediátricas transplantadas hepáticas.

Entre as limitações, devem ser comentadas, em primeiro lugar, aquelas inerentes a trabalhos retrospectivos, como a impossibilidade de se estabelecer uma clara correlação causal e eventuais vieses provenientes da análise de prontuários, os quais podem apresentar dados incompletos ou faltantes. Em segundo lugar, o fato de se tratar de um estudo unicêntrico, apesar de garantir uma maior homogeneidade de condução clínica e de aspectos ligados a técnica cirúrgica, limita a validade externa. Em terceiro lugar, não foi realizada uma avaliação causal específica para LRA, incluindo discriminação do uso de medicações nefrotóxicas. Por fim, a avaliação da carga total administrada de cloreto antecedendo a admissão a UTI não pode ser calculada de forma fidedigna, impossibilitando seu uso como um marcador adicional.

6 CONCLUSÕES

- a) Hiperclorêmia não se correlacionou a maior tempo de internação em UTI.
- b) Hiperclorêmia não se correlacionou a maior mortalidade em 28 dias.
- c) Diferenças de comportamento evolutivo de lactatemia arterial, entre pacientes com e sem hiperclorêmia, concentraram-se no primeiro dia de internação em UTI, com valores mais elevados em pacientes não hiperclorêmicos. Quando avaliados em conjunto com o comportamento longitudinal do escore PELOD-2, mais elevados em pacientes não hiperclorêmicos, pode-se supor que os valores de S_{CL} potencialmente reflitam uma ressuscitação fluídica inicial mais agressiva. Mais estudos são necessários para completa elucidação dessa correlação.
- d) Hiperclorêmia não se associou a maior incidência de LRA. Na avaliação multivariada, os valores de PIM-3 e a presença de disnatremias (hiper e hiponatremia) durante a internação, associaram-se a maiores incidências de LRA moderada e grave (KDIGO estágios 2 e 3).

- e) As mensurações das concentrações de AST se mostraram mais elevadas no primeiro dia em pacientes que evoluíram a óbito. Valores de pH arterial foram na média mais baixos, em todos os momentos, em pacientes que evoluíram a óbito. Valores médios mais baixos de AG, em todos os momentos, foram encontrados em pacientes que sobreviveram.
- f) RAI mostrou boa performance discriminatória individual, quando realizado com 12 horas de internação, para desenvolvimento de LRA moderada e grave com 72 horas de UTI.

7 ANEXOS

Anexo A - Variáveis do Pediatric Index of Mortality 3 (PIM-3) adaptado de Straney *et al.* (2013)

1	Pressão Arterial Sistólica (PAS) em mmHg (se desconhecida = 120) ^a
2	Reação pupilas a luz (> 3 mm e ambas fixas = 1; outra ou desconhecida = 0) ^b
3	([FiO ₂ x 100]/paO ₂). PaO ₂ mmHg; FiO ₂ no momento da paO ₂ se oxigênio via tubo endotraqueal ou capacete (FiO ₂ ou paO ₂ desconhecida = 0,23).
4	Base-excess em sangue arterial ou capilar em mmol/L (desconhecido = 0)
5	Ventilação mecânica em qualquer momento na primeira hora na UTI (sim = 1; não = 0) ^c
6	Admissão eletiva na UTI (sim = 1; não = 0) ^d Recuperação cirúrgica ou de procedimento é a principal razão de admissão na UTI ^e : [0] Não
7	[1] Sim, recuperação de procedimento com bypass cardíaco [2] Sim, recuperação de um procedimento sem bypass cardíaco [3] Sim, recuperação de um procedimento não cardíaco Diagnóstico de baixo risco. Colocar o número entre os colchetes. Se dúvida, considerar = 0. [0] Nenhum [1] Asma é a principal razão de admissão na UTI
8	[2] Bronquiolite é a principal razão de admissão na UTI ^f [3] Crupe é a principal razão de admissão na UTI [4] Apneia obstrutiva do sono é a principal razão de admissão na UTI ^g [5] Cetoacidose diabética é a principal razão de admissão na UTI [6] Convulsão é a principal causa de admissão na UTI ^h Diagnóstico de alto risco. Colocar o número entre colchetes. Se dúvida, considerar = 0. [0] Nenhum [1] Hemorragia cerebral espontânea ⁱ
9	[2] Cardiomiopatia ou miocardite [3] Síndrome do coração esquerdo hipoplásico ^j [4] Doença neurodegenerativa ^k [5] Enterocolite necrosante é a principal razão para admissão na UTI Diagnóstico de muito alto risco. Colocar o número entre colchetes. Se dúvida, considerar = 0. [0] Nenhum
10	[1] Parada cardiorrespiratória antecedendo admissão a UTI ^l [2] Imunodeficiência combinada grave [3] Leucemia ou linfoma após primeira indução ^m [4] Receptor de transplante de medula óssea [5] Insuficiência hepática é a principal razão para admissão na UTI ⁿ

- a. Considerar PAS = 0 se paciente em parada cardiorrespiratória; considerar PAS = 30 se paciente chocado e a PAS é muito baixa e não pode ser mensurada.
- b. Reações pupilares à luz são usadas com indicador de função cerebral. Não considerar como achados anormais se são devido a drogas, toxinas ou injúria ocular.

- c. Ventilação mecânica inclui ventilação invasiva, CPAP por máscara ou prong nasal ou BIPAP ou ventilação com pressão negativa.
- d. Admissão eletiva. Inclui admissão planejada ou previsível após cirurgia eletiva ou admissão após procedimento eletivo, ou monitorização eletiva ou revisão de ventilação domiciliar. Uma admissão na UTI ou cirurgia é considerada eletiva se puder ser postergada por mais de 6 horas sem efeitos adversos.
- e. Recuperação de cirurgia ou procedimento (inclui procedimento radiológico ou cateterização cardíaca). Não inclui pacientes admitidos do centro cirúrgico após recuperação de cirurgia que não é a principal razão de admissão na UTI.
- f. Bronquiolite. Inclui crianças que apresentam desconforto respiratório ou apnéia central cujo diagnóstico clínico é bronquiolite.
- g. Apneia obstrutiva do sono. Inclui pacientes admitidos após adenoidectomia e/ou amigdalectomia nos quais apneia obstrutiva do sono é a principal razão de admissão na UTI.
- h. Convulsões. Inclui pacientes que necessitaram de internação primariamente por *status* epiléptico, epilepsia, convulsão febril ou outras síndromes epiléticas cuja admissão é necessária para controle das convulsões ou para recuperar dos efeitos das convulsões.
- i. Hemorragia cerebral deve ser espontânea (devido a aneurisma ou malformação arteriovenosa). Não inclui hemorragia cerebral traumática ou hemorragia intracraniana que não é intracerebral.
- j. Síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico. Em qualquer idade, mas inclui somente casos que necessitaram de Norwood ou equivalente no período neonatal para sobrevivência.
- k. Doença neurodegenerativa. Necessita de uma história de perda progressiva do desenvolvimento neuropsicomotor ou um diagnóstico em que a perda é inevitável.
- l. Parada cardiorrespiratória precedendo admissão na UTI inclui tanto parada intra-hospitalar como extra-hospitalar. Necessita de documentação de ausência de pulso ou compressão cardíaca externa. Não inclui história pregressa de parada cardiorrespiratória.
- m. Leucemia ou linfoma. Inclui somente casos em que a admissão está relacionada a leucemia ou linfoma ou ao tratamento dessas condições.
- n. Insuficiência hepática aguda ou crônica. Deve ser a principal razão para admissão na UTI. **Não inclui pacientes admitidos para transplante hepático eletivo.**

Anexo B - Variáveis do *Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2* (PELOD-2) adaptado de Leteurtre et al. (2013)

Disfunções e Variáveis ^a	Pontos por Gravidade						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurológico^b							
Escala de coma de Glasgow	≥ 11	5-10			3-4		
Reação pupilar	Ambas reativas					Ambas fixas	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5,0	5,0-10,9			≥11		
Pressão Arterial Média (mmHg)							
0 a < 1 mês	≥ 46		31-35	17-30			≤ 16
1-11 meses	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 meses	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 meses	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 meses	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 meses	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
Creatinina (μmol/L)							
0 a < 1 mês	≤ 69		≥ 70				
1-11 meses	≤ 22		≥ 23				
12-23 meses	≤ 34		≥ 35				
24-59 meses	≤ 50		≥ 51				
60-143 meses	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 meses	≤ 92		≥ 93				
Respiratório^d							
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
PaCO ₂ (mmHg)	≤ 58	59-94		≥ 95			
Ventilação Invasiva	Não			Sim			
Hematológico							
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	>2		≤ 2				
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

- Se a variável não tiver sido medida, considerá-la normal. Se uma variável for mensurada mais de uma vez em 24 horas, o pior valor deve ser considerado para medição do escore.
- Disfunção neurológica; Escala de coma de Glasgow: considerar o menor valor. Se um paciente estiver sob sedação, registrar a Escala de coma de Glasgow antecedendo a sedação. Não avaliar pupilas após dilatação iatrogênica.
- Disfunção cardiovascular; não avaliar durante choro e/ou agitação.
- Disfunção respiratória; considerar PaO₂ apenas por meio de gasometria arterial. Ventilação invasiva: não considerar ventilação por máscaras.

Anexo C - Variáveis do *Model for End-stage Liver Disease (MELD)* modificado de *Changes to OPTN Bylaws and Policies from actions at OPTN/UNOS Executive Committee Meetings July, 2015 - November, 2015* (https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynotice_20151101.pdf)

Para pacientes com 12 anos de idade ou mais, calcula-se um valor inicial segundo a fórmula abaixo:

$$MELDi = 0,957 \times \ln(\text{creatinina sérica}) + 0,378 \times \ln(\text{bilirrubina}) + 1,121 \times \ln(\text{INR}) + 0,643$$

Pacientes receberão valor de creatinina sérica de 4,0 mg/dL, se:

- Tiverem creatinina sérica maior que 4,0 mg/dL;
- Necessitaram de 2 ou mais sessões de diálise nos últimos 7 dias;
- Necessitaram de 24 horas ou mais de TSR contínua.

O valor máximo do escore é 40. A pontuação resultante desse cálculo será arredondada para a décima casa decimal e depois multiplicada por 10.

Pacientes com valor inicial, calculado pela fórmula acima, maior que 11, terão seu escore MELD recalculado pela fórmula abaixo:

$$MELD = MELDi + 1,32 \times (137 - \text{sódio sérico}) - [0,33 \times MELDi \times (137 - \text{sódio sérico})]$$

Valores de sódio sérico menores que 125 mEq/L serão ajustados para 125. Valores de sódio sérico acima de 137 mEq/L serão ajustados para 137.

Anexo D - Variáveis do Pediatric End-stage Liver Disease (PELD), modificado de McDiarmid *et al.* (2004b)

Para cálculo do escore PELD, utiliza-se a seguinte fórmula:

$$PELD = 0,436 \times (\text{idade} (< 1 \text{ ano})) - 0,687 \times \ln(\text{albumina sérica}) + 0,480 \times \ln(\text{bilirrubina}) + 1,87 \times \ln(INR) + 0,667 \times (\text{retardo de crescimento} (< -2 \text{ desvio-padrão})).$$

Para fins do cálculo acima, valores laboratoriais inferiores a 1,0 serão substituídos por 1,0. Dados de crescimento serão obtidos por meio dos gráficos de crescimento do Center for Disease Control (CDC), em uso atualmente. Escores para pacientes listados para transplante hepático antes do primeiro ano de vida continuarão a ter o valor designado para idades inferiores a 1 ano até o paciente completar 24 meses de vida.

Anexo E - Variáveis para cálculo do VIS, modificado de McIntosh *et al.* (2017)

Para cálculo do VIS, utiliza-se a fórmula abaixo:

$$\begin{aligned} VIS = & (dose\ de\ dopamina) + (dose\ de\ dobutamina) + 100 \times (dose\ de\ epinefrina) \\ & + 10 \times (dose\ de\ milrinona) + 10.000 \times (dose\ de\ vasopressina) \\ & + 100 \times (dose\ de\ norepinefrina) \end{aligned}$$

Todas as doses, exceto as doses de vasopressina, são computadas em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Doses de vasopressina são computadas em $\text{U}/\text{kg}/\text{min}$.

Anexo F - Variáveis para cálculo do IO







Para o cálculo do índice de oxigenação, utiliza-se a fórmula abaixo:

$$IO = 100 \times FiO_2 \times \frac{\text{Pressão média de Vias Aéreas}}{paO_2}$$

Anexo G - Exemplo de Formulário RedCap® utilizado na coleta dos dados

Dados de Base

Assign record to a Data Access Group? -- select a group -- 

+ Adding new ID Paciente 145.	
ID Paciente	145
RGHC	<input type="text"/>
Data de Nascimento	<input type="text"/>  Today D-M-Y
Data do Transplante	<input type="text"/>  Today D-M-Y
Idade (meses)	<input type="text"/> View equation
Cloro de Admissão	<input type="text"/>
Balanço Hídrico Intraoperatório	<input type="text"/>
Doença de Base	<input type="text"/> 
Peso	<input type="text"/>
PIM3	<input type="text"/>
%PIM3	<input type="text"/>
PELD	<input type="text"/>
Creatinina de Base	<input type="text"/>
Tamanho do enxerto em kilogramas (3 casas decimais)	<input type="text"/> <small>Tamanho do enxerto em gramas</small>
Peso Enxerto : Peso Corporal (em %)	<input type="text"/> View equation
Form Status	
Complete?	<input type="text" value="Incomplete"/> 
Lock this instrument?	<input type="checkbox"/>  Lock
<small>If locked, no user will be able to modify this instrument for this record until someone with Instrument Level Lock/Unlock privileges unlocks it.</small>	
<input type="button" value="Save & Exit Form"/> <input type="button" value="Save & Go To Next Form"/> 	
<input type="button" value="- Cancel -"/>	

Anexo H - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos Efeitos da Hiperclorêmia na Evolução de Pacientes Pediátricos Submetidos a Transplante Hepático

Pesquisador: Artur Figueiredo Delgado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11082919.4.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.280.868

Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto detalha suficientemente as informações necessárias à compreensão de seus métodos e propósitos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é investigar a importância da hiperclorêmia no prognóstico de pacientes submetidos a transplante hepático.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa tem caráter retrospectivo e não deve alterar nenhum aspecto de riscos ou benefícios no atendimento dos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa pode potencialmente informar novas investigações e melhorar a avaliação e medidas terapêuticas na preparação de pacientes para o procedimento de transplante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A solicitação de dispensa de apresentação de termo de consentimento pode ser atendida devido ao caráter retrospectivo da pesquisa e à preservação da confidencialidade dos dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado pela comissão sem prejuízo de aspectos éticos.

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



Continuação do Parecer: 3.280.868

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1297521.pdf	03/04/2019 13:28:49		Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.PDF	03/04/2019 13:28:13	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Folha de Rosto	FR_Artur.PDF	03/04/2019 13:18:19	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	projeto_assinado_completo.pdf	21/03/2019 17:36:03	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	exequibilidade.PDF	21/03/2019 17:35:25	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_doutorado.PDF	21/03/2019 17:35:17	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_dispença_TCLE.PDF	21/03/2019 17:35:07	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_custos.PDF	21/03/2019 17:35:00	Artur Figueiredo Delgado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	21/03/2019 17:34:38	Artur Figueiredo Delgado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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



Continuação do Parecer: 3.280.868

SAO PAULO, 24 de Abril de 2019

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

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

8 REFERÊNCIAS

Abbas Q, Ain BU, Ehsan L, Saleem K, Jamil MT, Haque A. Hyperchloremia and its association with outcomes in critically ill children. *SM Emerg Med Crit Care*. 2017; 1(4):1018.

Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):145-54.

Amaral B, Vicente M, Pereira CSM, Araújo T, Ribeiro A, Pereira R, Perdigoto R, Marcelino P. Approach to the liver transplant early postoperative period: an institutional standpoint. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):561-70.

Bakker J. Lactate is THE target for early resuscitation in sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):124-7.

Ballard HA, Jones E, Malavazzi Clemente MM, Damian D, Kovatsis PG. Educational Review: Error traps in anesthesia for pediatric liver transplantation. *Paediatr Anaesth*. 2022;32(12):1285-91.

Barhight MF, Brinton J, Stidham T, Soranno DE, Faubel S, Griffin BR, Goebel J, Mourani PM, Gist KM. Increase in chloride from baseline is independently associated with mortality in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2018a;44(12):2183-91.

Barhight MF, Brinton JT, Soranno DE, Faubel S, Mourani PM, Gist KM. Effects of hyperchloremia on renal recovery in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1331-9.

Barhight MF, Lusk J, Brinton J, Stidham T, Soranno DE, Faubel S, Goebel J, Mourani PM, Gist KM. Hyperchloremia is independently associated with mortality in critically ill children who ultimately require continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2018b;33(6):1079-85.

Bekhit Oel S, Algameel AA, Eldash HH. Application of pediatric index of mortality version 2: score in pediatric intensive care unit in an African developing country. *Pan Afr Med J.* 2014;17:185.

Bezinover D, Nahouraii L, Sviatchenko A, Wang M, Kimatian S, Saner FH, Stine JG. Hyponatremia Is Associated With Increased Mortality in Children on the Waiting List for Liver Transplantation. *Transplant Direct.* 2020;6(10):e604.

Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-49.

Borg MA, van der Wouden EJ, Sluiter WJ, Slooff MJ, Haagsma EB, van den Berg AP. Vascular events after liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transpl Int.* 2008;21(1):74-80.

Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na accurately predicts six-month mortality in patients with decompensated cirrhosis: potential trigger for hospice referral. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(10):902-907.

Chang CH, Bryce CL, Shneider BL, Yabes JG, Ren Y, Zenarosa GL, Tomko H, Donnell DM, Squires RH, Roberts MS. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1070-7.

Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, Hong JC, Steadman RH, Busuttil RW, Xia VW. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation*. 2011;91(3):348-53.

Commereuc M, Nevoret C, Radermacher P, Katsahian S, Asfar P, Schortgen F; HYPER2S investigators. Hyperchloremia is not associated with AKI or death in septic shock patients: results of a post hoc analysis of the "HYPER2S" trial. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):95.

Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, Forti G, Peri A. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016;129(8):823-835.e4.

Craig EV, Heller MT. Complications of Liver Transplant. *Abdominal Radiology*. 2019;46(1):43-67.

Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(4):217-23.

Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl.* 2007;13(8):1115-24.

DellaVolpe J, Al-Khafaji A. Acute Kidney Injury Before and After Liver Transplant. *J Intensive Care Med.* 2019;34(9):687-95.

Dong V, Nadim MK, Karvellas CJ. Post-liver Transplant Acute Kidney Injury. *Liver Transplant.* 2021;27(11):1653-64.

Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, Baudin F, Bhalla A, Brunow de Carvalho W, Carroll CL, Cheifetz IM, Chisti MJ, Cruces P, Curley MAQ, Dahmer MK, Dalton HJ, Erickson SJ, Essouri S, Fernández A, Flori HR, Grunwell JR, Jouvét P, Killien EY, Kneyber MCJ, Kudchadkar SR, Korang SK, Lee JH, Macrae DJ, Maddux A, Modesto I, Alapont V, Morrow BM, Nadkarni VM, Napolitano N, Newth CJL, Pons-Odena M, Quasney MW, Rajapreyar P, Rambaud J, Randolph AG, Rimensberger P, Rowan CM, Sanchez-Pinto LN, Sapru A, Sauthier M, Shein SL, Smith LS, Steffen K, Takeuchi M, Thomas NJ, Tse SM, Valentine S, Ward S, Watson RS, Yehya N, Zimmerman JJ, Khemani RG; Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) Group on behalf of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(2):143-68.

Fedoravicius A, Charlton M. Abnormal liver tests after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;7(4):73-9.

Ferah O, Akbulut A, Açık ME, Gökkaya Z, Acar U, Yenidünya Ö, Yentür E, Tokat Y. Acute Kidney Injury After Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2486-91.

Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PG. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):304-11.

Goobie SM, Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):352-8.

Gorga SM, Carlton EF, Kohne JG, Barbaro RP, Basu RK. Renal angina index predicts fluid overload in critically ill children: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):336.

Guimarães LS, Hirakata VN. Uso do modelo de equações de estimação generalizadas na análise de dados longitudinais. *Rev HCPA*. 2012;32(4):503-11.

Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;17(3):180-94.

Hamada M, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S, Mizota T. Acute kidney injury after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and association with outcome. *J Anesth*. 2017;31(5):758-63.

Harhay MO, Ratcliffe SJ, Small DS, Suttner LH, Crowther MJ, Halpern SD. Measuring and Analyzing Length of Stay in Critical Care Trials. *Med Care*. 2019;57(9):e53-e59.

Hashim YM, Lin TL, Wang A, Dhillon NK, Veatch JM, Barmparas G et al. Quantifying the volume of fluid resuscitation required to normalize lactate in septic patients (Cohort Study). *Int J Surg Open*. 2020;27:162-5.

Hatherill M, Salie S, Waggie Z, Lawrenson J, Hewitson J, Reynolds L, Argent A. Hyperchloraemic metabolic acidosis following open cardiac surgery. *Arch Dis Child*. 2005;90(12):1288-92.

Honore PM, Mugisha A, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, De Bels D. The causal link between hyperchloremia and acute kidney injury is yet to be conclusively established: we are not sure. *Crit Care*. 2020;24(1):271.

ICR-HCFMUSP. Protocolo para manejo clínico e cirúrgico de crianças e adolescentes com indicação de transplante hepático [internet]. 2021 [acesso em 2022 jan. 13]. Disponível em: https://sigma.icr.usp.br/Contadoresatena/INTRAPDF/Protocolo/Clinico_Tratamento/TXHepatico.pdf.

Jackson WE, Malamon JS, Kaplan B, Saben JL, Schold JD, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Survival Benefit of Living-Donor Liver Transplant. *JAMA Surg*. 2022;157(10):926-32.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

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.

Keegan MT, Kramer DJ. Perioperative Care of the Liver Transplant Patient. *Crit Care Clin.* 2016;32(3):453-73.

Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2231-8.

Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2004;125(1):243-8.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1-138.

Kimura S, Iwasaki T, Shimizu K, Kanazawa T, Kawase H, Shioji N, Kuroe Y, Matsuoka Y, Isoyama S, Morimatsu H. Hyperchloremia Is Not an Independent Risk Factor for Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(7):1939-1945.

Kirkwood BR, Sterne JA. *Essential Medical Statistics.* 2nd Edition. Blackwell Science: Massachusetts, EUA. 2006; p. 502.

Klaus F, Keitel da Silva C, Meinerz G, Carvalho LM, Goldani JC, Cantisani G, Zanotelli ML, Duro Garcia V, Keitel E. Acute kidney injury after liver transplantation: incidence and mortality. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1819-21.

Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text.* 1st Edition. New York: Springer, EUA. 1996; p. 324.

Kumar A, Das K, Sharma P, Mehta V, Sharma BC, Sarin SK. Hemodynamic studies in acute-on-chronic liver failure. *Dig Dis Sci.* 2009;54(4):869-78.

Laici C, Gamberini L, Bardi T, Siniscalchi A, Reggiani MLB, Faenza S. Early infections in the intensive care unit after liver transplantation-etiology and risk factors: A single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12834.

Lenci I, Milana M, Grassi G, Signorello A, Aglitti A, Baiocchi L. Natremia and liver transplantation: The right amount of salt for a good recipe. *World J Hepatol.* 2020;12(11):919-30.

Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1761-73.

Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Zhou F. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):15.

Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28:216.e11-216.e20.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models.* 2nd Edition. Chapman and Hall: New York, EUA. 1989; p. 511.

McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. 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.* 2004a;8(3):284-94.

McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl.* 2004b;10(10 Suppl 2):S23-30.

McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(8):750-7.

Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, Mathew G. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(6):1263-75.

Mesquita MC, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete ML, Lima AS, Pimenta JR, Carvalho AR, Fagundes ED, Penna FJ. Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(5):395-402.

Milan Z. Analgesia after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(21):2331-5.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.

Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia.* 2008;63(4):396-411.

Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, Lakshmanan A, Biniwale M. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e191179.

Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, Joseph M, Bohlega B, Sallam H, Sheikh Y, Broering D. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care.* 2014;18(6):625.

Nahum E, Kadmon G, Kaplan E, Weissbach A, Hijazi H, Haskin O, Mozer-Glassberg Y. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine. *J Crit Care.* 2019;50:275-9.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ et al. *Applied Linear Statistical Models.* 4th Edition. Richard D. Irving: Illinois, EUA. 1996; p. 1408.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790-9.

Pai SL, Aniskevich S, Rodrigues ES, Shine TS. Analgesic considerations for liver transplantation patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2015;10(1):54-65.

Pedroso JL, Dutra LA, Braga-Neto P, Abrahao A, Andrade JBC, Silva GLD, Viana LA, Pestana JOM, Barsottini OG. Neurological complications of solid organ transplantation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(10):736-47.

Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness-the hidden story. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):10.

Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis*. 2018;22:807-821.

Piardi T, Lhuairé M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016;8(1):36-57.

Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Dean JM, Berger JT, Wessel DL, Meert K, Berg RA, Newth CJ, Harrison RE, Carcillo J, Dalton H, Shanley T, Jenkins TL, Tamburro R; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):2-9.

Razonable RR, Findlay JY, O'Riordan A, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, Davenport A, Gropper M. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(5):511-27.

Recher M, Leteurtre S, Canon V, Baudalet JB, Lockhart M, Hubert H. Severity of illness and organ dysfunction scoring systems in pediatric critical care: The impacts on clinician's practices and the future. *Front Pediatr*. 2022;10:1054452.

Regner KR, Singbartl K. Kidney Injury in Liver Disease. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):343-55.

Robertson FP, Bessell PR, Diaz-Nieto R, Thomas N, Rolando N, Fuller B, Davidson BR. High serum Aspartate transaminase levels on day 3 postliver transplantation correlates with graft and patient survival and would be a valid surrogate for outcome in liver transplantation clinical trials. *Transpl Int*. 2016;29(3):323-30.

Schneemann SA, Boers SN, van Delden JJM, Nieuwenhuis EES, Fuchs SA, Bredenoord AL. Ethical challenges for pediatric liver organoid transplantation. *Sci Transl Med*. 2020;12(552):eaau847.

Shah P, Petersen TL, Zhang L, Yan K, Thompson NE. Using Aggregate Vasoactive-Inotrope Scores to Predict Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis. *Front Pediatr*. 2022;10:778378.

Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997;23(2):201-7.

Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Bruno R, Mattick RP. Parental Supply of Alcohol in Childhood and Risky Drinking in Adolescence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):287.

Shen H, Qu D, Na W, Liu S, Huang S, Hui Y. Comparison of the OI and PaO₂ /FiO₂ score in evaluating PARDS requiring mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):1182-8.

Silver LJ, Pan S, Bucuvalas JC, Reid-Adam JA, Oishi K, Ofori-Amanfo G, Gangadharan S. Acute Kidney Injury Following Pediatric Liver Transplant. *J Intensive Care Med*. 2022;37(1):107-13.

Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):648-74.

Steadman RH. Con: immediate extubation for liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(5):756-7.

Stenson EK, Cvijanovich NZ, Allen GL, Thomas NJ, Bigam MT, Weiss SL, Fitzgerald JC, Jain PN, Meyer K, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Lutfi R, Gertz S, Grunwell JR, Wong HR, Anas N. Hyperchloremia is associated with acute kidney injury in pediatric patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2018a;44(11):2004-5.

Stenson EK, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigam MT, Weiss SL, Fitzgerald JC, Checchia PA, Meyer K, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Raj SS, Gertz S, Grunwell JR, Wong HR. Hyperchloremia Is Associated With Complicated Course and Mortality in Pediatric Patients With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2018b;19(2):155-60.

Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group and the Paediatric Intensive Care Audit Network. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):673-81.

Tan YW, Ali K, Andradi G, Sasidharan L, Greenough A, Davenport M. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2019;54(8):1567-72.

Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:474185.

Tannuri U, Tannuri AC. Postoperative Care in Pediatric Liver Transplantation. *Clinics*. 2014;8(Sup01):42-6.

Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P, Mitterhofer AP. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(42):9314-23.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [internet]. 2021 [acesso em 2022 ago. 29]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wendon J, Smithies M, Sheppard M, Bullen K, Tinker J, Bihari D. Continuous high volume venous-venous haemofiltration in acute renal failure. *Intensive Care Med*. 1989;15(6):358-63.

Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983;71(3):726-35.

Williams V, Jayashree M, Nallasamy K, Dayal D, Rawat A. 0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020;24(1):1.

Wolfler A, Osello R, Gualino J, Calderini E, Vigna G, Santuz P, Amigoni A, Savron F, Caramelli F, Rossetti E, Cecchetti C, Corbari M, Piastra M, Testa R, Coffaro G, Stancanelli G, Gitto E, Amato R, Prinelli F, Salvo I; Pediatric Intensive Therapy Network (TIPNet) Study Group. The Importance of Mortality Risk Assessment: Validation of the Pediatric Index of Mortality 3 Score. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):251-6.

Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of Ventilator-Free Days in Critical Care Research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):828-36.

Yoon JH, Pinsky MR, Clermont G. Artificial Intelligence in Critical Care Medicine. *Crit Care*. 2022;26(1):75.

Zanatta GAC. Avaliação do prognóstico com a utilização de dois escores de mortalidade em terapia intensiva pediátrica de nível de atendimento terciário [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.