

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**ESCOLA DE ENFERMAGEM**

**RAMON ANTÔNIO OLIVEIRA**

**EFEITOS DO CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO PÓS-  
OPERATÓRIO SOBRE A INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO DO SÍTIO  
CIRÚRGICO ENTRE RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE  
FÍGADO: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO**

**SÃO PAULO**

**2020**

**RAMON ANTÔNIO OLIVEIRA**

**EFEITOS DO CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO PÓS-  
OPERATÓRIO SOBRE A INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO DO SÍTIO  
CIRÚRGICO ENTRE RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE  
FÍGADO: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Brito Poveda

Área de Concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto.

**São Paulo**

**2020**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Catlogação na Publicação (CIP)**  
**Biblioteca Wanda de Aguiar Horta**  
**Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**

Oliveira, Ramon Antônio

Efeitos do controle glicêmico intensivo pós-operatório sobre a incidência de infecção do sítio cirúrgico entre receptores de transplante de fígado: Um ensaio clínico controlado randomizado/Ramon Antônio Oliveira. São Paulo, 2020.

132p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Brito Poveda

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Glicemia. 2. Infecção da ferida operatória. 3. Transplante de fígado. 4. Enfermagem perioperatória. 5. Enfermagem. I. Título.

Ficha catalográfica automatizada  
Bibliotecária responsável: Fabiana Gulin Longhi (CRB-8: 7.257)

Nome: Ramon Antônio Oliveira

Título: Efeitos do Controle Glicêmico Intensivo Pós-Operatório sobre a Incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico entre Receptores de Transplante de Fígado: Um Ensaio Clínico Controlado Randomizado

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Brito Poveda  
Instituição: EEUSP Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

**A Deus**, pela oportunidade de trilhar esse caminho de tanto aprendizado.

**Aos receptores de transplante de fígado e seus familiares**, pela confiança.

**Aos doadores falecidos.**

**Aos familiares dos doadores falecidos**, pela generosidade.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

**À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Brito Poveda**, pelo empenho dedicado à minha orientação e pelo carinho e respeito com os quais conduziu-me no caminho da Pós-Graduação. Pelo exemplo de profissional incansável, pelo conhecimento compartilhado de forma generosa, pelas oportunidades que me proporcionou e pelo vínculo de confiança e amizade construído no decorrer desses anos.

*Muito obrigado!*

## AGRADECIMENTOS

**Aos meus pais Fátima Faria e Antônio Carlos** (*sempre presente*), todos os ensinamentos e as experiências vividas foram os alicerces que eu precisava para chegar aqui e continuar.

**Ao João Noronha**, meu companheiro, por todo apoio durante a jornada de Pós-Graduação, por ter com quem compartilhar todos os momentos. Vencemos mais uma jornada!

**Aos meus irmãos Claucio e Lilian e aos meus familiares**, pelo apoio, pela compreensão e por todo amor.

**À amiga Juliana Chaves Coelho**, pela amizade sincera e cuidadosa, pelas valiosas discussões a respeito dos métodos empregados nesta investigação e por preciosos momentos de aprendizado divididos nas disciplinas que cursamos juntos no decorrer do Mestrado e Doutorado. Muitos outros momentos de aprendizado virão!

**Aos queridos amigos** Alda Almeida, Ane Caroline Bonfim, Camila Quartim, Caroline Ciofi, Elaine Nascimento, Fernanda Andrade, Gabrielle Guatura, Izabel Chagas, Kary Visoto, Mayra Pádua, Natany Ferreira e Rita Vieira, por dividirmos momentos de aprendizado e crescimento.

**À amiga e enfermeira Ivy Pereira**, por sonhos compartilhados, pelos momentos de aprendizado e pelo exemplo pessoal e profissional.

**À equipe de Transplante de Fígado da Santa Casa de São José dos Campos**, em especial ao Dr. Jorge Padilla, Dr. André Pereira, Dr. Itamar Cópico e Dr.<sup>a</sup> Mariana Sala, pela calorosa recepção e inestimáveis contribuições à operacionalização desta investigação.

**À amiga e enfermeira de transplantes Dalila Faria**, que contribuiu com inestimável conhecimento durante o seguimento ambulatorial dos receptores de transplante de fígado.

**À amiga e enfermeira perioperatória Ana Carolina Vieira**, pelas valiosas contribuições na etapa de coleta de dados, pela companhia durante o intraoperatório que, não raramente, estendia-se pelas horas ‘pequenas do dia’.

**Aos enfermeiros e técnicos em enfermagem do Centro Cirúrgico e Unidade de Terapia Intensiva**, por valiosas contribuições durante a aplicação dos protocolos de controle glicêmico. Em especial, Ana Carolina Mesquita, Fernanda Reis, Heloísa Leite, Maria Fernanda Oliveira, Priscila Nogueira, Sheila Ribeiro, Thiago Theotonio, João Carlos Ferreira e Valdívnia Almeida.

**À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Judith Tanner**, pela recepção tão cuidadosa, pelas ricas reuniões semanais e por tão valiosos conhecimentos compartilhados.

**À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ruth N. T. Turrini**, pelo conhecimento dividido, pelo entusiasmo compartilhado pela pesquisa em enfermagem e por receber-me nos diversos estágios do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino.

**Aos membros da comissão de avaliação do Exame de Qualificação**, pelas valiosas contribuições a esta investigação.

**Aos membros da banca de defesa desta tese**, pela generosidade em contribuir com este trabalho e pelo compartilhamento do tempo valioso.

**À Santa Casa de São José dos Campos**, pela oportunidade de parceria para a etapa de coleta de dados, pelo caloroso acolhimento e por todo aprendizado.



**Aos docentes** do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

**À Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, pelo ambiente fraterno que me proporcionou tão importante crescimento pessoal e profissional.

**À *The University of Nottingham School of Health Sciences***, pela oportunidade da realização do estágio de pesquisa no exterior e pelo cuidado com o qual fui recebido.

**À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão de Bolsa de Doutorado (Processo N.º 2017/25546-7).

**À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pelo auxílio financeiro e pela bolsa para realização do Estágio de Pesquisa no Exterior (Processo N.º 88887.371183/2019-00).

*Muito obrigado!*

*“I rather, ten times, die in the surf, heralding the way to a new world,  
than stand idly on the shore.”*

*Florence Nightingale*

OLIVEIRA RA. Efeitos do Controle Glicêmico Intensivo Pós-operatório sobre a Incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico entre Receptores de Transplante de Fígado: Um Ensaio Clínico Controlado Randomizado [Tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2020.

## RESUMO

**Introdução:** As evidências disponíveis na literatura científica a respeito dos efeitos do controle glicêmico intensivo como estratégia para prevenção de infecção do sítio cirúrgico (ISC) entre receptores de transplante de fígado são limitadas. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de um protocolo intensivo de controle glicêmico pós-operatório, comparativamente a um protocolo institucional padrão, sobre a incidência de ISC entre receptores de transplante de fígado. **Método:** Ensaio clínico controlado randomizado, paralelo, composto por dois grupos, a saber: receptores de transplante de fígado submetidos ao controle glicêmico intensivo (CGI) (80-130 mg/dL) ou controle glicêmico padrão (CGP) (130-180 mg/dL), até o início da ingestão de alimentos pela via oral ou por cateter nasoentérico. O desfecho primário, ISC, foi avaliado até o 30º dia do pós-operatório. A avaliação foi realizada por um Comitê de Adjudicação cegado, adotando a definição estabelecida pelo *Centers for Disease Control and Prevention*. A análise dos dados foi realizada por intenção de tratar. As associações foram verificadas utilizando-se os testes Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. As comparações entre médias ou medianas foram feitas por meio dos testes t de Student ou de Mann-Whitney, a depender do atendimento aos pressupostos de normalidade segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação de médias de glicemia entre os grupos ao longo do tempo foi obtida por meio da Análise de Variâncias (ANOVA) com medidas repetidas. O nível de significância adotado foi de 5%. O número de registro do estudo no ClinicalTrials.gov é NCT03474666. **Resultados:** Dos 41 receptores de transplante de fígado inscritos para participação no estudo, 20 foram randomicamente alocados no grupo CGI e 21 no grupo CGP. As incidências de ISC foram semelhantes entre os grupos (CGI 3/20 e CGP 5/21) (RR 0,78; IC 95% 0,21-2,88; P=0,695). A média de glicemia, no período inicial de 24 horas após o transplante, foi significativamente inferior no grupo CGI comparativamente ao CGP (145,0 ± 20,7 mg/dL vs. 230,2 ± 51,5 mg/dL; P=0,001). Episódios de hipoglicemia severa não foram observados nos grupos de estudo. Hiperglicemia e hiperglicemia severa foram significativamente menos frequentes no grupo CGI (RR 0,70; IC 95% 0,52-0,93; P=0,009 e RR 0,07; IC 95% 0,01-0,48; P<0,001, respectivamente). O tempo de ventilação mecânica foi semelhante entre os grupos (CGI 19,6 ± 14,7 horas vs. 16,2 ± 11,3 horas; P=0,884). Tendência de menor tempo de internação em UTI foi observada no CGI (8,0 [4,0-13,5 dias]) em comparação ao CGP (11,0 [7,0-15,0 dias]) (P=0,097). O tempo de estadia hospitalar pós-operatória foi significativamente mais breve, em aproximadamente seis dias, no CGI em comparação ao CGP (13,1 ± 5,5 dias vs. 19,3 ± 12,1 dias; P= 0,043). A ocorrência de óbito em até 90 dias após o transplante foi semelhante entre os grupos (CGI 20% vs. 14,3%; P= 0,697). Receptores acometidos por ISC incisional profunda ou órgão/cavidade apresentaram risco superior de óbito comparativamente àqueles que não desenvolveram (RR 4,95; IC 95% 1,54-15,86; P=0,007). **Conclusão:** Os resultados deste estudo não apontaram redução na incidência de ISC por meio do emprego de um protocolo intensivo de controle glicêmico. Contudo, verificou-se que os receptores alocados no grupo CGI apresentaram médias glicêmicas inferiores, menor incidência de hiperglicemia e hiperglicemia severa, e menor tempo de internação pós-operatória. Considerando que esse estudo foi conduzido em um único centro transplantador de um país em desenvolvimento, sugere-se a realização de estudos multicêntricos a fim de que sejam confirmados os resultados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Glicemia. Infecção da ferida operatória. Transplante de fígado. Enfermagem perioperatória. Enfermagem.

OLIVEIRA RA. Effects of intensive blood glucose control on surgical site infection for liver transplant recipients: A Randomized Controlled Trial [Doctoral Thesis]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2020.

## ABSTRACT

**Background:** The evidence supporting intensive blood glucose control to prevent surgical site infections (SSIs) among liver transplant recipients is insufficient. **Aim:** To assess the effects of postoperative intensive blood glucose control protocol (IBGC) against standard blood glucose control (SBGC) on the incidence of SSI among adult liver transplant recipients. **Methods:** This is a parallel-design, randomized controlled trial, comparing two blood glucose control protocol beginning at the time of the post-operative admission of the recipient to the Intensive Care Unit. All recipients who consented to take part in this trial were randomly assigned to either group, IBGC (blood glucose targeted on 80-130 mg/dL) or SBGC (130-180 mg/dL). The primary outcome, SSI was assessed at 30 days by a blind adjudication panel. This trial was approved by the relevant ethics committee before the study initiation and enrolment. Analysis was based on intention-to-treat information. Categorical variables were analysed by Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. Normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were analysed by the Student t test for normally distributed data and the Mann-Whitney test for all other data. The comparison between glycaemic levels was calculated using analysis of variance of repeated measures (ANOVA). To keep the level of global significance the Bonferroni correction was used. Statistical significance was set at  $P=0.05$ . The ClinicalTrials.gov identifier is NCT03474666. **Results:** Of the 41 liver transplant recipients enrolled onto the trial, 20 were randomly allocated to the IBGC group and 21 to the SBGC group. There were no significant differences in SSIs among recipients allocated to either group (RR 0.78, 95% CI 0.21-2.88;  $P=0.695$ ). Mean blood glucose levels were significantly lower in the IBCG group in the 24-hour period after surgery ( $145.0 \pm 20.7$  mg/dL and  $230.2 \pm 51.6$  mg/dL;  $P=0.001$ ). While there were fewer episodes of hypoglycaemia in the IBGC group, this did not reach statistical significance. There were no episodes of severe hypoglycaemia in either group. Hyperglycaemia and severe hyperglycaemia were significantly more frequent in the SBGC group (RR 0.70, 95% CI 0.52-0.93;  $P=0.009$  and RR 0.07; 95% CI 0.01-0.48;  $P<0.001$ , respectively). The length of mechanic ventilation was similar between the two groups (IBGC  $19.6 \pm 14.7$  h vs  $16.2 \pm 11.3$  h;  $P=0.884$ ). A tendency of shorter length of ICU stay was detected on the IBGC (8.0 [4.0-13.5 days]) comparatively to the SBGC (11.0 [7.0-15.0 days]) ( $P=0.097$ ). Length of hospital stay was significantly shorter for recipients in the IBGC group ( $13.1 \pm 5.5$  vs  $19.3 \pm 12.1$  days;  $P=0.043$ ). The occurrence of death was similar between recipients allocated to the IBGC and SBGC (20.0% vs. 14.3%;  $P=0.697$ ). The risk of death was higher among recipients who developed deep incisional or organ/space SSI comparatively to those who did not (RR 4.95; CI 95% 1.54-15.86;  $P=0.007$ ). **Conclusion:** Although this small trial did not find intensive blood glucose control reduced SSI, it was associated with lower blood glucose levels, fewer episodes of hyperglycaemia and severe hyperglycaemia, and shorter length of hospital stay. Also, this trial was carried out in a single transplant centre in a middle-income country. It would be interesting to see if the results were supported by a multicentre trial.

**KEYWORDS:** Glycaemia. Surgical Wound Infection. Liver Transplantation. Perioperative Nursing. Nursing.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 5.1** - Fluxograma de recrutamento e randomização. São Paulo, 2020. ....57
- Figura 5.2** - Média e intervalos de confiança (95%) dos níveis glicêmicos no período inicial após o transplante de fígado (0-24h), segundo grupo de alocação. ....67
- Figura 5.3** - Média e intervalos de confiança (95%) dos níveis glicêmicos no período de seguimento após o transplante de fígado (25-48h), segundo grupo de alocação. ....69

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 5.1</b> - Características demográficas e clínicas basais de receptores de transplante de fígado de acordo com o grupo de alocação. São Paulo, 2020.....	59
<b>Tabela 5.2</b> - Características demográficas e clínicas basais de doadores falecidos e do aloenxerto segundo o grupo de alocação dos receptores. São Paulo, 2020. ....	62
<b>Tabela 5.3</b> - Características cirúrgicas basais de receptores de transplante de fígado, segundo o grupo de alocação dos receptores. São Paulo, 2020. ....	64
<b>Tabela 5.4</b> - Medidas resumo glicêmicas de acordo com o grupo de alocação nas primeiras 24 horas após o transplante de fígado. São Paulo, 2020. ....	68
<b>Tabela 5.5</b> - Medidas resumo glicêmicas de acordo com o grupo de alocação no período de seguimento após o transplante de fígado (25-48h). São Paulo, 2020. ....	70
<b>Tabela 5.6</b> - Desfechos pós-operatórios de receptores de transplante de fígado, de acordo com o grupo de alocação. São Paulo, 2020. ....	73

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	Análise de Variâncias
ASA	<i>American Association of Anesthesiologists</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGI	Controle glicêmico intensivo
CGP	Controle glicêmico padrão
CMV	Citomegalovírus
CONSORT	<i>Consolidate Standards of Reporting Trials</i>
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
ECCR	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
GMS	<i>Glucose Management Service</i>
Gr	Gramas
GRADE	<i>Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation system</i>
h	Hora
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de Massa Corporal
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MN	<i>Minnesota</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PVPI	Iodopovidona
REDCap®	<i>Research Electronic Data Capture</i>

RR	Risco Relativo
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCIP	<i>The Surgical Care Improvement Project</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	Unidades Internacionais
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United States of America</i>
USD	<i>United States Dollar</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
WHO	<i>World Health Organization</i>



## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
mg	Miligramma(s)
$\text{m}^2$	Metro quadrado
Kg	Quilograma
g	Gramma
dL	Decilitro(s)
£	Libra da Grã-Bretanha
>	Maior que
<	Menor que
$\mu\text{L}$	Microlitro
$\mu\text{g}$	Microgramma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>24</b>
2.1	A INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO .....	24
2.2	A HIPERGLICEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA ISC .....	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>41</b>
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	41
4.2	LOCAL DE ESTUDO.....	41
4.3	AMOSTRA .....	42
4.3.1	Critérios de elegibilidade.....	42
4.4	TAMANHO AMOSTRAL.....	42
4.5	RECRUTAMENTO .....	42
4.6	RANDOMIZAÇÃO.....	43
4.7	ALOCAÇÃO .....	43
4.8	CEGAMENTO .....	43
4.9	INTERVENÇÕES.....	44
4.9.1	Grupo tratamento – Controle Glicêmico Intensivo (CGI) .....	44
4.9.1.1.	Ajuste da infusão da solução de insulina regular humana .....	44
4.9.2	Grupo controle – Controle Glicêmico Padrão (CGP).....	44
4.9.2.1.	Administração da insulina regular humana pela via subcutânea .....	45
4.9.3	Mensuração da glicemia capilar .....	45
4.9.4	Monitor de mensuração de glicemia capilar .....	45
4.9.5	Calibração do monitor de mensuração de glicemia capilar .....	46
4.10	DESFECHO PRIMÁRIO .....	46
4.10.1	ISC superficial <sup>(52)</sup> .....	46
4.10.2	ISC incisional profunda <sup>(52)</sup> .....	47
4.10.3	ISC em órgão/cavidade <sup>(52)</sup> .....	47
4.11	DESFECHOS SECUNDÁRIOS .....	48
4.12	AVALIAÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO.....	48
4.13	AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	49

4.13.1	Hipoglicemia, hipoglicemia severa, hiperglicemia e hiperglicemia severa.....	49
4.13.2	Tempo de duração de ventilação mecânica no pós-operatório.....	50
4.13.3	Tempo de internação pós-operatória em UTI.....	50
4.13.4	Tempo de permanência hospitalar pós-operatória.....	50
4.13.5	Óbito por qualquer causa nos primeiros 90 dias após o transplante.....	50
4.14	COMITÊ DE ADJUDICAÇÃO.....	50
4.15	AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA.....	51
4.16	PADRÃO DE CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS NA INSTITUIÇÃO DE ESTUDO.....	51
4.17	CONSTRUÇÃO E AVALIAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	52
4.18	PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	53
4.19	ANÁLISE DOS DADOS.....	54
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
5.1	RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO.....	56
5.2	CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS RECEPTORES.....	58
5.3	CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS DOADORES.....	61
5.4	CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS BASAIS.....	63
5.5	DESFECHOS.....	65
5.5.1	Infecção do sítio cirúrgico.....	65
5.5.2	Níveis glicêmicos.....	65
5.5.4	Tempo de ventilação mecânica.....	71
5.5.5	Tempo de estadia em UTI e estadia hospitalar pós-operatória.....	71
5.5.6	Óbito.....	71
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>86</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>96</b>
9.1	APÊNDICE A: Dados do recrutamento.....	96
9.2	APÊNDICE B: Dados clínicos e histórico de saúde.....	97
9.3	APÊNDICE C: Dados do doador do aloenxerto <sup>1</sup> .....	99
9.4	APÊNDICE D: Dados dos períodos pré e intraoperatórios.....	100
9.5	APÊNDICE E: Dados da alocação.....	102
9.6	APÊNDICE F: Dados de glicemia e pós-operatórios.....	103
9.7	APÊNDICE G: Dados de acompanhamento da terapêutica imunossupressora.....	105
9.8	APÊNDICE H: Dados de Acompanhamento da Terapêutica Antimicrobiana.....	106

9.9 APÊNDICE I: Dados de acompanhamento da ferida operatória.....	107
9.10 APÊNDICE J: Dados laboratoriais.....	109
9.11 APÊNDICE K: Termo de Consetimento Livre e Esclarecido - TCLE .....	111
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>114</b>
10.1 ANEXO A - PROTOCOLO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA DE INSULINA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA*.....	114
10.2 ANEXO B – INSTRUMENTO PARA VIGILÂNCIA TELEFÔNICA PÓS-ALTA.....	115
10.3 ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	116
10.4 ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO – CLINICALTRIALSGOV .....	120
10.5 ANEXO E – PROTOCOLO DE REGISTRO – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS .....	127

# 1. APRESENTAÇÃO

---

## **1 APRESENTAÇÃO**

Durante sua atuação profissional como enfermeiro perioperatório em um hospital especializado em transplantes na cidade de São Paulo, o autor vivenciou a repercussão que as Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC) podem ocasionar na recuperação dos receptores de transplante de fígado, o que contribuiu para a escolha do tema desta investigação.

O transplante de fígado é um procedimento indicado para pacientes portadores de doença hepática em estágio terminal quando inexistente outra forma de intervenção ou quando a qualidade de vida é inaceitável.<sup>(1)</sup> Contudo, o transplante de fígado pode ser acompanhado de complicações relacionadas ao elevado tempo cirúrgico, ao emprego da terapêutica imunossupressora e às dificuldades técnicas encontradas na reconstrução dos vasos sanguíneos e do trato biliar, por exemplo.<sup>(2-4)</sup>

Destaca-se que as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) estão entre as complicações presentes no transplante de fígado, sobressaindo-se no período pós-operatório como importantes causas de morbimortalidade. Evidencia-se que a taxa de mortalidade relacionada às infecções é de aproximadamente 50% quando acompanhada de choque séptico.<sup>(5-7)</sup> Além disso, é reconhecido que, no grupo das IRAS, as ISC estão entre as principais complicações desenvolvidas por pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ao redor do mundo.<sup>(8)</sup>

Assim, a fim de aprofundar seu conhecimento a respeito da temática, no ano de 2015, o autor ingressou no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, nível Mestrado. No período, desenvolveu uma revisão integrativa da literatura, a qual apontou pequeno número de investigações científicas publicadas, bem como divergências entre os fatores de risco específicos para acometimento por ISC entre receptores de transplante de fígado.<sup>(9)</sup>

Em 2016, o autor defendeu a dissertação intitulada “Fatores de Risco para Infecção do Sítio Cirúrgico: Coorte Histórica”.<sup>(10)</sup> Foram investigados 156 prontuários de receptores de transplante de fígado, realizados entre os anos de 2009 e 2015, dos quais 42 (26,9%) foram acometidos por ISC. Além disso, apresentaram-se como fatores de risco para o acometimento por ISC o elevado tempo anestésico-cirúrgico, divergências na relação entre o peso do aloenxerto e a composição corporal do receptor, e a ocorrência de hiperglicemia no pós-operatório. Assim, receptores que apresentaram médias de glicemia capilar iguais ou superiores a 175 mg/dL nas primeiras 96 horas após a realização do transplante tiveram chance maior, aproximadamente três vezes, de serem acometidos por ISC quando comparados aos

Ramon Antônio Oliveira

participantes cujas médias mantiveram-se abaixo desse valor (OR 2,97; IC 95% 1,43-6,17; P=0,002).<sup>(11)</sup>

A relação entre a hiperglicemia no pós-operatório tem sido alvo de diversas investigações desde a publicação do estudo NICE-SUGAR no *New England Journal of Medicine*.<sup>(12)</sup> Entretanto, verifica-se a carência de investigações a respeito do efeito do controle glicêmico intensivo sobre a incidência de ISC entre pacientes submetidos a cirurgias gerais, bem como entre receptores de transplante de fígado.<sup>(8, 13)</sup>

Deste modo, no ano de 2017, por ocasião do ingresso do autor no curso de Doutorado, foi elaborada a seguinte questão de pesquisa: a implementação de um protocolo intensivo de controle glicêmico pós-operatório comparado a um protocolo institucional padrão poderá reduzir a ocorrência de ISC entre receptores adultos de transplante de fígado?

A presente investigação tem o propósito de avaliar os efeitos de um protocolo de controle glicêmico intensivo em comparação com um protocolo de controle glicêmico institucional, pós-operatório, sobre a incidência de ISC entre receptores de transplante de fígado.

## 2.INTRODUÇÃO

---



## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 A INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO

As IRAS são adquiridas por pacientes submetidos a cuidados de saúde e correspondem ao evento adverso mais frequente ao redor do mundo, ocasionando importante comprometimento da segurança do paciente. As IRAS mais incidentes são infecção urinária, pneumonia e infecção da corrente sanguínea, além das ISC.<sup>(8)</sup>

É consenso entre os *guidelines* publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América,<sup>(14)</sup> pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)<sup>(15)</sup> e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) brasileira<sup>(16)</sup> que as ISC podem ocorrer até 30 dias após o procedimento cirúrgico em que não houve o implante de próteses, como o transplante de fígado. Elas podem ser definidas, de acordo com o CDC, como as infecções que acometem órgãos, tecidos e cavidades manipuladas durante o ato cirúrgico.<sup>(14)</sup>

Estudo de prevalência realizado em hospitais terciários da Inglaterra, País de Gales, Irlanda do Norte e República da Irlanda, entre os meses de fevereiro e maio de 2006, apontou que, dos 75.694 pacientes investigados, 5.743 (7,59%) desenvolveram IRAS; destes, 14,5% foram acometidos por ISC.<sup>(17)</sup>

Outro estudo de prevalência realizado em 183 hospitais de pequeno, médio e grande porte nos Estados Unidos da América, envolvendo 11.290 pacientes, entre os meses de maio e setembro de 2011, apontou prevalência de infecções igual a 4%. Destaca-se que as ISC, juntamente à pneumonia, estão entre as IRAS de maior frequência (21,8%).<sup>(18)</sup>

Dados brasileiros a respeito da incidência de IRAS são escassos; entretanto, investigação realizada entre os anos de 2011 e 2013, que incluiu 152 hospitais universitários, de pequeno, médio e grande porte, apontou prevalência de ISC igual a 9,8% entre pacientes internados por período igual ou superior a 48 horas.<sup>(19)</sup>

Por outro lado, entre receptores de transplante de fígado cujos doadores eram falecidos, recente revisão da literatura apontou incidências de ISC que variaram entre 9,6% e 35,5%.<sup>(9)</sup> Essa grande diferença na incidência de ISC observada entre receptores de transplante de fígado pode estar relacionada a um maior risco no período inicial após o transplante, em decorrência da administração de altas doses de medicamentos imunossupressores, com o objetivo de prevenir rejeição aguda do aloenxerto, e fatores preditores decorrentes do procedimento anestésico-cirúrgico, bem como da exposição a longos períodos de hospitalização.<sup>(4)</sup>

Ramon Antônio Oliveira

Além disso, sabe-se que, nessa população específica, os microrganismos mais frequentemente relacionados às ISC são *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Candida* sp., *Clostridium difficile*, *Aspergillus* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>(20)</sup>

Diversos são os efeitos deletérios das ISC que ocasionam o aumento da morbimortalidade. Sabe-se que aproximadamente 38% das mortes entre pacientes acometidos por ISC estão diretamente associadas à infecção.<sup>(21)</sup> Destaca-se também que, além da mortalidade, as ISC podem causar ao paciente cicatrizes hipertróficas ou queloides, dor, restrição aos movimentos e exsudação da ferida operatória, com significativo impacto negativo à qualidade de vida.<sup>(22)</sup>

Entre os impactos da ISC a receptores de transplantes de órgãos sólidos, destacam-se o prolongamento da internação hospitalar, a elevação da morbidade e o incremento nas despesas hospitalares de 130 mil dólares a cada caso de infecção, aproximadamente. Além disso, as ISC elevam o risco de disfunções do aloenxerto e episódios de rejeição, com consequente redução na sobrevida dos receptores.<sup>(5-7)</sup>

Os resultados de uma investigação envolvendo 109 receptores de transplante de fígado revelaram incidência de ISC de 16%, dos quais 46% dos acometidos evoluíram para insuficiência renal aguda, 40% para falência de múltiplos órgãos, 10% para insuficiência respiratória e 4% para choque séptico.<sup>(23)</sup>

Ademais, estudo realizado em um hospital terciário britânico que incluiu pacientes submetidos a cirurgias de grande porte apontou que aqueles acometidos por ISC, em média, permaneceram internados por um período 10 dias superior àqueles não acometidos. Verificou-se também que a mediana de custo atribuído a cada caso de ISC é de £5.239 e o custo agregado, ao final de dois anos de investigação, foi de £2.491.424.<sup>(24)</sup>

A patogênese da ISC relaciona-se a diversos fatores, dentre os quais se destacam a contaminação da ferida operatória, a patogenicidade do inóculo de microrganismo e a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro.<sup>(25)</sup> Além disso, os microrganismos causadores de ISC são, frequentemente, derivados da microbiota do próprio paciente, presentes na pele, mucosas ou vísceras manipuladas durante o procedimento cirúrgico. Entretanto, infecções exógenas podem ocorrer, quando microrganismos presentes no instrumental cirúrgico, na sala operatória ou provenientes da quebra da técnica asséptica, como perfuração de luvas estéreis, contaminam o campo estéril, ou quando microrganismos, após a sutura e previamente à cicatrização da pele, acessam a ferida operatória. Outra via, mais rara, ocorre

quando microrganismos de sítios infecciosos distantes, principalmente pela corrente sanguínea, causam ISC ao fixarem-se a uma prótese ou implante presente no sítio cirúrgico.<sup>(25)</sup>

Os riscos para o desenvolvimento de ISC podem ser exacerbados na presença de fatores que elevam a chance de contaminação endógena (procedimentos que envolvem estruturas colonizadas por alta carga de microrganismos); contaminação exógena (tempo cirúrgico prolongado, pois aumentam o período de exposição dos tecidos); fatores que reduzem a eficácia da resposta imunológica geral (diabetes, desnutrição, emprego de terapêutica imunossupressora, hiperglicemia, transfusão maciça de hemocomponentes e hipotermia perioperatória são exemplos).<sup>(26-30)</sup>

Além dos fatores de risco elucidados entre pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos gerais, investigações apontam preditores adicionais para acometimento por ISC entre receptores de transplante de fígado cujo doador é falecido, como Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 35 kg/m<sup>2</sup>; baixos níveis de albumina sérica; necessidade de ventilação mecânica no pré-operatório; escore do *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)<sup>a</sup> superior a 35 pontos; transfusão maciça de concentrado de hemácias; elevado tempo cirúrgico; débito de líquido ascítico superior a 1.000 mL no intraoperatório; emprego de drogas vasopressoras; hiperglicemia superior a 200 mg/dL; e divergências entre o IMC de doadores e receptores maiores que 1,3 kg/m<sup>2</sup>, por exemplo.<sup>(9, 11)</sup>

## 2.2 A HIPERGLICEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA ISC

A preocupação com a manutenção da normoglicemia não é recente. Diversos trabalhos incluindo pacientes críticos, clínicos e cirúrgicos, de diversas especialidades, apontam a redução da morbimortalidade por meio da implementação de protocolos estritos de controle glicêmico.<sup>(12, 31, 32)</sup>

---

<sup>a</sup> O escore MELD é um critério mundialmente aceito e utilizado para alocação de aloenxertos em sistemas de transplantes, por tratar-se de um preditor de sobrevida entre portadores de doença hepática terminal, que estabelece correlação positiva entre o escore e a probabilidade de morte do candidato ao transplante de fígado. O escore foi inicialmente expresso por  $MELD = 3,8 * \log_e(\text{bilirrubina [mg/dL]}) + 11,2 * \log_e(\text{RNI}) + 9,6 * \log_e(\text{creatinina [mg/dL]}) + 6,4 * (\text{etiologia: } 0 \text{ se colestática ou alcoólica, } 1 \text{ caso contrário})$ . Mais tarde foi incorporado o valor do sódio sérico; assim,  $MELD-NA = MELD + 1,59 (135 - Na)$ . Fonte: Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001;7(7):567-80.

Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos frequentemente desenvolvem uma resposta hipermetabólica ao estresse caracterizada pela hiperglicemia e resistência insulínica. Essa resposta envolve aumento da produção hepática de glicose, enquanto a reabsorção periférica de glicose estimulada pela insulina é reduzida.<sup>(33)</sup>

Além disso, receptores de transplante de fígado divergem dos pacientes críticos cirúrgicos, uma vez que estão expostos a tempos cirúrgicos prolongados (de até oito horas), superiores aos tempos cirúrgicos considerados padrão, e são submetidos a intensa imunossupressão no intraoperatório. Isso pode resultar em maiores variações glicêmicas no perioperatório, possivelmente em decorrência de comprometimento do metabolismo da glicose, exposição a elevado estresse cirúrgico, maciça transfusão sanguínea e emprego de catecolaminas.<sup>(13, 34)</sup>

A hiperglicemia é um problema frequente entre receptores de transplante de fígado. Investigações indicam que aproximadamente 94% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio desse fenômeno no pós-operatório do transplante.<sup>(35, 36)</sup> Estudos observacionais demonstraram que, entre receptores de transplante de fígado acometidos por hiperglicemia, o risco de ISC é aproximadamente três vezes superior ao risco daqueles não expostos.<sup>(11, 37-39)</sup>

Evidências provenientes de estudos laboratoriais apontam para importantes alterações causadas pela hiperglicemia sobre as atividades do sistema imunológico; contudo, incertezas ainda restam ao avaliar os efeitos do controle glicêmico sobre a prevenção de ISC. Verifica-se, portanto, recomendação do CDC dos Estados Unidos da América, datada de 1999, para manutenção da glicemia capilar no pós-operatório (<48h) em valores iguais ou inferiores a 200 mg/dL entre pacientes diabéticos.<sup>(26)</sup> No ano de 2008, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido concluiu que o corpo de evidências disponível era insuficiente para recomendar o controle glicêmico pós-operatório entre pacientes não diabéticos como medida para prevenção de ISC, o que permaneceu inalterado na versão de 2019.<sup>(25, 40)</sup> Em 2016, a *World Health Organization* (WHO) recomendou, de forma condicional, a realização do controle glicêmico intensivo pós-operatório para pacientes diabéticos ou não diabéticos como forma de prevenção de ISC; contudo, apontou que as evidências disponíveis não eram suficientes para definição de um nível glicêmico adequado.<sup>(8)</sup> O *The Surgical Care Improvement Project* (SCIP), que incluiu pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, implementou medidas de controle glicêmico intensivo cuja meta era atingir níveis inferiores a 200 mg/dL até às seis horas da manhã do dia posterior à realização do procedimento. Mais tarde, a meta glicêmica foi reduzida para 180 mg/dL.<sup>(27)</sup> O *guideline* mais recente do CDC

norte-americano, publicado no ano de 2017, sugeriu a realização de controle glicêmico para pacientes diabéticos ou não diabéticos, com meta inferior a 200 mg/dL.<sup>(14)</sup>

Escassos são os trabalhos científicos que investigaram os efeitos do controle glicêmico estrito ou da hiperglicemia sobre a ocorrência de ISC entre receptores de transplante de fígado. Sublinha-se, entre os estudos encontrados na literatura científica, a análise conjunta de receptores de transplante de fígado-rim,<sup>(34, 37-39, 41)</sup> o que pode impactar negativamente a análise. Além disso, a maioria dos estudos que envolveram receptores de transplante de fígado, obtiveram médias do escore MELD entre 13,0 e 26,0 pontos,<sup>(34, 36-39, 41-44)</sup> ou seja, inferiores aos escores observados em centros transplantadores brasileiros, além da ausência de definição para diagnósticos dos casos de ISC.<sup>(34, 36, 38, 39, 42, 44)</sup> Adicionalmente, a maioria das investigações que avaliaram o impacto da implementação de protocolos estritos de controle glicêmico sobre a ocorrência de desfechos pós-operatórios, dentre eles a ocorrência de ISC, são de delineamento observacional (Quadro 2.1).<sup>(36, 38, 43, 44)</sup>

Sabe-se que o preparo, as características clínicas e do aloenxerto no transplante de fígado intervivos diferem dos receptores de doadores falecidos. Além disso, receptores de transplante de fígado-rim são submetidos a diferentes protocolos de imunossupressão. Menores escores MELD traduzem receptores, talvez, expostos a diferentes fatores de risco daqueles com escores MELD superiores submetidos ao transplante de fígado cujo aloenxerto é proveniente de doador falecido.<sup>(4)</sup>

Ademais, os resultados de uma revisão sistemática da literatura conduzida no ano de 2012 por Park<sup>(13)</sup> evidenciaram a carência de investigações prospectivas que avaliassem os efeitos do controle glicêmico estrito entre receptores de transplante de fígado sobre as ISC.

Ainda, revisão sistemática da literatura com metanálise recém-publicada por Oliveira, Poveda e Tanner (2020)<sup>(45)</sup> investigou os efeitos do controle glicêmico perioperatório intensivo sobre a ocorrência de ISC entre receptores de transplante de fígado. Verificou-se que, entre 132 citações disponíveis na literatura científica, apenas cinco estudos investigaram os efeitos do controle glicêmico estrito sobre a ocorrência de ISC, por meio de três estudos observacionais e dois ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR). Como resultado da metanálise, obteve-se que há incertezas sobre a existência de redução do risco de acometimento por ISC entre receptores submetidos ao controle glicêmico estrito, em comparação com aqueles que receberam o controle padrão (RR 1,52; IC 95% 0,66-3,51). Ademais, houve importantes limitações quanto à qualidade da evidência. Assim, na avaliação do desfecho ISC, realizada utilizando o *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation System* (GRADE), o corpo da evidência foi considerado de baixa qualidade, rebaixado por risco de viés

e imprecisão.<sup>(46, 47)</sup> Desse modo, segundo o método GRADE, a confiança na estimativa do efeito é considerada baixa e o verdadeiro valor do efeito poderá ser amplamente alterado por resultados de novos estudos.

Estudos anteriores empregaram diversos protocolos para controle glicêmico intensivo entre pacientes cirúrgicos e clínicos submetidos a cuidados intensivos.<sup>(12, 48, 49)</sup> Contudo, raros são os manuscritos que reportaram o emprego de protocolos de controle glicêmico intensivo entre receptores de transplante de fígado. Entre eles, o protocolo de controle glicêmico intensivo proposto por Keegan et al.<sup>(36)</sup> se mostrou seguro para utilização nessa população específica. Ademais, verificou-se que a meta recomendada para manutenção da glicemia pós-operatória nesse estudo (80-130 mg/dL) é superior àquela empregada em trabalho anterior desenvolvido por Preiser et al.<sup>(50)</sup> (80-110 mg/dL), o qual foi interrompido em decorrência do alto risco de hipoglicemia e ausência de benefício clínico.

Portanto, parece-nos oportuno que sejam desenvolvidas investigações acerca do efeito do controle glicêmico sobre a incidência de ISC entre receptores de transplante de fígado. Além disso, frequentemente são desenvolvidos protocolos institucionais para o manejo e controle dos níveis glicêmicos, em que a equipe de enfermagem assume papel preponderante.<sup>(36, 51, 52)</sup>

Assim, a hipótese deste estudo é a de que o controle glicêmico intensivo pós-operatório reduz a ocorrência de ISC entre receptores de transplante de fígado.

**Quadro 2.1** - Síntese das investigações científicas sobre os efeitos da hiperglicemia ou do controle glicêmico sobre a incidência de ISC entre receptores de transplante de fígado. São Paulo, 2020.

Investigação, <i>design</i> e <i>n</i>	Objetivo	Principais resultados	Principais limitações
<p><b>Ammori et al.</b><sup>(34)</sup> Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. <i>Journal of Surgical Research</i>.</p> <p><b>Coorte retrospectiva.</b> 60 pacientes no grupo com médias de glicemia &lt;150 mg/dL. 124 pacientes no grupo com médias de glicemia ≥150 mg/dL.</p>	<p>Investigar o efeito do controle glicêmico intraoperatório em receptores de transplante de fígado.</p>	<p><b>a.</b> Média de idade, anos (DP) Grupo &lt;150 mg/dL: 47 (±2). Grupo ≥150 mg/dL: 53 (±1) (p&lt;0,05).</p> <p><b>b.</b> Escore MELD: 19 pontos em ambos os grupos.</p> <p><b>c.</b> Redução da incidência do desfecho composto, a saber: infecção do sítio cirúrgico, pneumonia, peritonite ou outra infecção. Quando analisados individualmente, não se observou associação estatística significativa.</p> <p><b>d.</b> Redução na mortalidade após um ano da realização do transplante (48% vs. 30%, &lt;150 e ≥150, respectivamente; P&gt;0,05).</p>	<p><b>a.</b> O escore MELD médio em ambos os grupos foi de 19 pontos (centros brasileiros realizam transplantes entre pacientes com escores superiores).</p> <p><b>b.</b> Não foi adotada uma definição internacionalmente aceita de ISC.<sup>(53)</sup></p> <p><b>c.</b> Diferenças estatísticas significativas não foram observadas entre os grupos em relação à incidência de ISC.</p>
<p><b>Park et al.</b><sup>(37)</sup> Severe intraoperative hyperglycemia is independently</p>	<p>Determinar se a hiperglicemia no intraoperatório está</p>	<p><b>a.</b> Média de idade, anos (DP) ISC: 52,0 (±12,2) Não ISC: 51,9 (±11,6)</p>	<p><b>a.</b> Diferenças estatísticas significativas de características clínicas (<i>baseline</i>) foram observadas entre os grupos.</p>

<p>associated with surgical site infection after liver transplantation. <i>Transplantation.</i> <b>Coorte retrospectiva.</b> Grupo ISC: 76 pacientes. Grupo não ISC: 604 pacientes.</p>	<p>associada à ISC entre receptores de transplante de fígado.</p>	<p><b>b. MELD (pontos):</b> ISC: 32,6 (<math>\pm 7,8</math>) Não ISC: 28,1 (<math>\pm 7,69</math>) (P&lt;0,001) <b>c. Hemodiálise no pré-operatório:</b> ISC: 52,6% Não ISC: 25,2% (P&lt;0,001) <b>d. Uso de ventilação mecânica no pré-operatório:</b> ISC: 44,0% Não ISC: 18,9% (P&lt;0,001) <b>e. Transplante combinado de fígado-rim comportou-se como fator de risco independente.</b> <b>f. Hiperglicemia severa no intraoperatório (&gt;200 mg/dL):</b> ISC: 37,8% Não ISC: 21,9% (P=0,002)</p>	<p><b>b.</b> A investigação incluiu receptores de transplante de fígado e transplante de fígado-rim.  <b>c.</b> Estudo retrospectivo.</p>
<p><b>Keegan et al.</b><sup>(36)</sup> Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients.</p>	<p>Avaliar o impacto da introdução de um protocolo de controle glicêmico</p>	<p><b>a.</b> Média de idade, anos (DP) Grupo pré-protocolo: 53,5 (<math>\pm 9,9</math>). Grupo protocolo: 52,9 (<math>\pm 10</math>). <b>b.</b> Escore MELD (pontos):</p>	<p><b>a.</b> O desfecho de ISC não foi avaliado nesta investigação. <b>b.</b> Estudo retrospectivo.</p>



<p><i>Transplantation proceedings.</i>  <b>Coorte retrospectiva.</b>        84 pacientes no grupo pré-protocolo (média de glicemia &gt;130 mg/dL)        77 pacientes no grupo protocolo (meta: 80-130 mg/dL).</p>	<p>operacionalizado por enfermeiros.</p>	<p>Grupo Pré-protocolo: 24,9.        Grupo Protocolo: 26,8.  <b>c.</b> Não se observou incidência de hipoglicemia.  <b>d.</b> Hiperglicemia (&gt;250 mg/dL):        15,5% das medidas glicêmicas do grupo pré-protocolo.        2,8% das medidas glicêmicas grupo protocolo (P&lt;0,01).  <b>e.</b> Redução na mortalidade em um ano após a realização do transplante 5,3% Vs. 6,0% (P=0,86), grupos pré-protocolo e protocolo, respectivamente.</p>	<p><b>c.</b> Diferenças estatísticas significativas entre as médias dos grupos em relação ao Apache III, a saber: 55,5 e 69,9, grupo pré-protocolo e protocolo, respectivamente (P&lt;0,01).        Assim, pacientes com maior risco de morte estão incluídos no grupo protocolo.</p>
<p><b>Wallia et al.</b><sup>(41)</sup>        Post-transplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection.  <i>Transplantation.</i>  <b>Coorte retrospectiva.</b>        114 pacientes no grupo glicemia &lt;200 mg/dL.</p>	<p>Analisar a associação entre hiperglicemia perioperatória e o desfecho composto, incidência de infecções, re-hospitalização, sobrevida do paciente e/ou enxerto, entre os grupos.</p>	<p><b>a.</b> Média de idade média, anos (DP)        Grupo glicemia &lt;200: 53,7 (±10,7).        Grupo glicemia &gt;200: 54,5 (±12,5).  <b>b.</b> Escore MELD (pontos) = aproximadamente 20 pontos em ambos os grupos.  <b>c.</b> <i>Diabetes mellitus</i>        Grupo glicemia &lt;200: 32%</p>	<p><b>a.</b> Incluiu pacientes submetidos a transplante de fígado e transplante de fígado-rim.  <b>b.</b> Escores MELD abaixo das médias dos centros transplantadores brasileiros.  <b>c.</b> Diferenças entre os grupos em relação ao histórico de <i>diabetes mellitus</i> foram observadas.</p>

<p>30 pacientes no grupo glicemia &gt;200 mg/dL.</p>		<p>Grupo glicemia &gt;200: 18% (P=0,002)</p> <p><b>d.</b> Não se observaram diferenças estatísticas significativas entre o desfecho composto e os grupos.</p>	
<p><b>Wallia et al.</b><sup>(38)</sup> Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. <i>Endocrine Practice.</i> <b>Coorte retrospectiva.</b> 35 pacientes grupo GMS (<i>Glucose Management Service</i>) 38 pacientes grupo não GMS</p>	<p>Analisar o controle glicêmico antes e após a introdução de um serviço de gerenciamento glicêmico (GMS) e os desfechos compostos, rejeição do enxerto, infecção, re-hospitalização, uso prolongado de ventilação mecânica e tempo de sobrevida do enxerto, um ano após a realização do transplante de fígado.</p>	<p><b>a.</b> Média de idade, anos (DP): Grupo GMS: 57 (±8,8) Grupo não GMS: 54,5 (±10,6)</p> <p><b>b.</b> Escore MELD (pontos): Grupo GMS: 19,3 (±9,6) Grupo não GMS: 22,8 (±9,8)</p> <p><b>c. Diabetes mellitus:</b> Grupo GMS: 34%. Grupo não GMS: 63% (P&lt;0,05).</p> <p><b>d.</b> Menor incidência de qualquer tipo de infecção entre os grupos GMS vs. Não GMS (51,4% Vs. 78,9%; P&lt; 0,05).</p>	<p><b>a.</b> Incluiu pacientes submetidos a transplante de fígado e fígado-rim.</p> <p><b>b.</b> Não foi adotada uma definição internacionalmente aceita de ISC.<sup>(53)</sup></p> <p><b>c.</b> Diferenças estatísticas significativas entre os grupos foram identificadas em relação às características clínicas (<i>baseline</i>).</p>

<p><b>Wallia et al.</b><sup>(39)</sup> Glycemic control reduces infections in post-liver transplant recipients: results of a prospective randomized study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> <b>Ensaio clínico controlado randomizado.</b> 82 pacientes no grupo estrito (meta 140 mg/dL) 82 pacientes no grupo moderado (meta 182 mg/dL)</p>	<p>Avaliar um protocolo intensivo de controle glicêmico e os efeitos sobre rejeição do aloenxerto e infecção, um ano após o transplante.</p>	<p><b>a. Média idade, anos (DP)</b> Grupo estrito: 58,1 (<math>\pm</math>8,0) Grupo moderado: 56,9 (<math>\pm</math>7,6) <b>b. MELD (pontos):</b> Grupo estrito: 27,3 (<math>\pm</math>9,4) Grupo moderado: 28,2 (<math>\pm</math>7,6) <b>c. Menor incidência de infecções no primeiro ano após o transplante (42,7% vs. 65,9%; P= 0,005) nos grupos estrito e moderado, respectivamente.</b></p>	<p><b>a.</b> Não foi adotada uma definição internacionalmente aceita de ISC.<sup>(53)</sup> <b>b.</b> Não houve cegamento na avaliação do desfecho. <b>c.</b> Foram incluídos pacientes submetidos a transplante de fígado e fígado-rim.</p>
<p><b>Kumar et al.</b><sup>(42)</sup> Intraoperative glycemic control in patients undergoing Orthotopic liver transplant: a single center prospective randomized study. <i>BMC Anesthesiology.</i> <b>Ensaio clínico controlado randomizado.</b></p>	<p>Comparar os efeitos do controle glicêmico estrito em comparação ao convencional no intraoperatório de receptores de transplante ortotópico de fígado.</p>	<p><b>a. Mediana de idade, anos (Intervalo interquartil - IIQ)</b> Grupo 180-200 mg/dL: 55,0 (50,0 – 59,0 anos) Grupo 80-120 mg/dL: 54,0 (48,0 a 57,0 anos) <b>b. Mediana do Escore MELD (IIQ):</b></p>	<p><b>a.</b> Não foi adotada uma definição internacionalmente aceita de ISC.<sup>(53)</sup> <b>b.</b> Diagnóstico de caso de ISC considerado por até um ano após a realização do transplante. <b>c.</b> Não foi informada a forma de avaliação do desfecho de ISC, isto é, se cegada ou não.</p>

<p>50 pacientes no grupo estrito (meta 80-120 mg/dL) 50 pacientes no grupo convencional (meta 180-200 mg/dL)</p>		<p>Grupo 180-200 mg/dL (convencional): 20,5 (15,0 – 23,0) Grupo 80-120 mg/dL (estrito): 19,5 (12,5 a 25,5) <b>c.</b> A ocorrência de infecção da ferida operatória foi semelhante em ambos os grupos, convencional e estrito, a saber: 7 (14,0%) e 9 (18,0%) (P=0,585). <b>d.</b> A sobrevivência de receptores ao final de cinco anos de seguimento foi semelhante entre receptores alocados no grupo de controle glicêmico convencional e estrito, 41 (82,0%) e 39 (78,0%) (P=0,617), respectivamente.</p>	
<p><b>Kang et al.</b><sup>(43)</sup> Portland intensive insulin therapy during living donor liver transplantation: association with post-reperfusion hyperglycemia and</p>	<p>Avaliar os efeitos do controle glicêmico intensivo intraoperatório em comparação ao controle glicêmico convencional entre</p>	<p><b>a.</b> Mediana de idade, anos (IIQ) Grupo controle convencional: 56,0 anos (51,0-62,0). Grupo controle intensivo: 56,0 anos (52,0-60,0). <b>b.</b> Média do escore MELD (DP)</p>	<p><b>a.</b> Foram incluídos pacientes submetidos ao transplante de fígado cujo aloenxerto era proveniente de doadores vivos (sabe-se que, nesses casos, o tempo de isquemia, bem como o preparo do doador e receptor, são diferentes. Assim, os riscos de acometimento por ISC</p>

<p>clinical outcomes. <i>Sci Rep.</i>  <b>Coorte retrospectiva.</b>        89 pacientes no grupo convencional (&lt;150 mg/dL)        39 pacientes no grupo intensivo (80-120 mg/dL)</p>	<p>pacientes submetidos ao transplante de fígado.</p>	<p>Grupo controle convencional: 17,0 (<math>\pm</math>10)        Grupo controle intensivo: 14,0 (<math>\pm</math>8)  <b>c.</b> Incidências de ISC semelhantes entre os grupos controle convencional e controle intensivo, 12,8% e 11,2%, respectivamente (OR 0,86; IC 95% 0,27-2,71).  <b>d.</b> Menor incidência do desfecho composto 'Infecções maiores' (sepse, peritonite, pneumonia e reativação de citomegalovírus) entre pacientes alocados no grupo controle estrito em comparação ao grupo controle convencional, 4,5% vs. 17,9% respectivamente (OR 0,22; IC 95% 0,06-0,79).</p>	<p>podem ser diferentes daqueles evidenciados entre receptores de doadores falecidos).  <b>b.</b> Estudo observacional retrospectivo.  <b>c.</b> O desfecho composto apresentou-se estatisticamente significativo. Contudo, esse desfecho inclui situações de diferentes gravidades, por exemplo, ISC incisional superficial, sepse, pneumonia e reativação de citomegalovírus, o que pode comprometer a análise dos efeitos do controle glicêmico estrito sobre a ocorrência de cada desfecho.</p>
<p><b>Soyama et al.</b><sup>(44)</sup>        Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor</p>	<p>Avaliar a eficácia de um pâncreas artificial no controle glicêmico perioperatório e na</p>	<p><b>a. Mediana de idade, anos (IIQ)</b>        Controle convencional: 58,0 (26,0-66,0)        Controle estrito: 59,0 (38,0-69,0)        (P&gt;0,05).</p>	<p><b>a.</b> Estudo observacional retrospectivo. Não há relato a respeito de como as coortes foram constituídas.</p>

<p>liver transplantation. <i>Artif Organs.</i> <b>Coorte retrospectiva.</b> 14 pacientes no grupo controle convencional (120-180 mg/dL) 14 pacientes no grupo controle intensivo (100-110 mg/dL)</p>	<p>prevenção de infecção entre pacientes submetidos ao transplante de fígado intervivos.</p>	<p><b>b. MELD</b> Controle convencional: 13,0 (9,0-26,0) Controle estrito: 17,0 (7,0-30,0) (P&gt;0,05) <b>c.</b> Incidência de ISC semelhante entre pacientes alocados ao grupo controle convencional e ao grupo intensivo, 28,6% e 14,3%, respectivamente (P&gt;0,05). <b>d.</b> Pacientes alocados ao grupo convencional apresentaram significativamente menor incidência de infecções bacterianas pós-transplante em comparação ao grupo intensivo 78,6% vs. 35,7% (P=0,03).</p>	<p><b>b.</b> Não foi adotada uma definição internacionalmente aceita de ISC.<sup>(53)</sup> <b>c.</b> Foram incluídos receptores de transplante de fígado submetidos ao transplante intervivos. Os fatores de risco podem ser divergentes em relação ao transplante de fígado cujos aloenxertos são provenientes de doadores falecidos. <b>d.</b> Não há definição do desfecho “infecções bacterianas”, assim como não foram informados seus critérios de avaliação.</p>
--	--	---	--

## 3.OBJETIVOS

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os efeitos de um protocolo intensivo de controle glicêmico pós-operatório, comparativamente a um protocolo institucional padrão, sobre a incidência de infecção do sítio cirúrgico, entre receptores de transplante de fígado.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar a ocorrência dos desfechos de acordo com os grupos de alocação:
  - Hiperglicemia nas primeiras 24 horas e no período de seguimento (25h-48h) após o transplante;
  - Hipoglicemia nas primeiras 24 horas e no período de seguimento (25h-48h) após o transplante;
  - Tempo de uso de ventilação mecânica no pós-operatório;
  - Tempo de permanência pós-operatória em unidade de terapia intensiva;
  - Tempo de permanência hospitalar pós-operatória;
  - Óbito por qualquer causa em até 90 dias após a realização do transplante.



## 4. MÉTODO

---

## 4 MÉTODO

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para construção deste capítulo foram adotadas as recomendações elencadas no *Consolidate Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.<sup>(54)</sup>

Trata-se de um ECCR, aberto, paralelo e de superioridade, cujo desfecho primário foi a infecção do sítio cirúrgico até 30 dias após o transplante.<sup>(55)</sup>

Dentre os delineamentos de pesquisa, o ensaio clínico controlado randomizado se sobressai sobre os estudos observacionais em virtude da sua maior capacidade de demonstrar causalidade. Isso decorre, especialmente, da alocação randomizada da intervenção, que pode eliminar a possibilidade de os efeitos observados serem explicados por diferenças no uso de cointervenções nos grupos de tratamento e de controle, por exemplo.<sup>(56, 57)</sup>

A investigação foi composta por dois grupos, o primeiro formado por participantes submetidos ao protocolo intensivo de controle glicêmico pós-operatório (meta de manutenção da glicemia capilar entre 80 e 130 mg/dL) e o segundo constituído por receptores de transplante de fígado submetidos ao controle glicêmico padrão na instituição escolhida para a condução da pesquisa (meta de manutenção da glicemia capilar de 130 a 180 mg/dL).

### 4.2 LOCAL DE ESTUDO

O recrutamento de candidatos ao transplante de fígado iniciou-se no dia 18 de março de 2020. Em outubro de 2019 foi encerrada a inclusão de novos candidatos/receptores no estudo e o período de avaliação dos desfechos estendeu-se até janeiro de 2020.

O estudo ocorreu em um hospital geral terciário, filantrópico, prestador de serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS), credenciado pelo Ministério da Saúde, situado no interior do Estado de São Paulo, destinado a ensino, pesquisa e assistência, que realiza aproximadamente 30 transplantes de fígado ao ano, com aloenxertos provenientes de doadores falecidos.<sup>(58)</sup>

Possui 209 leitos em enfermarias, 21 leitos em unidade de terapia intensiva para adultos, 6 leitos em unidade de terapia intensiva neonatal e 10 salas operatórias no centro cirúrgico.

A unidade de terapia intensiva conta com 20 enfermeiros e 87 técnicos em enfermagem divididos em diferentes plantões.

O centro cirúrgico atende as especialidades de cirurgia bucomaxilofacial, cabeça e pescoço, geral, oncológica, pediátrica, plástica e reparadora, torácica, vascular, ortopédica e traumatológica, urologia, otorrinolaringologia, proctologia e transplantes.

Quanto ao transplante de fígado, há uma equipe habilitada pelo Ministério da Saúde, composta por três cirurgiões, um hepatologista clínico e uma enfermeira. Desde o credenciamento do serviço, no ano de 2009, a agosto de 2020, de acordo com o Departamento de Informática do SUS, no hospital em estudo foram realizados 308 transplantes ou retransplantes de fígado cujo aloenxerto era proveniente de doador falecido.<sup>(58)</sup>

### **4.3 AMOSTRA**

#### **4.3.1 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, receptores de transplante de fígado cujo aloenxerto era proveniente de doador falecido.

Foram excluídos os receptores de transplante de fígado submetidos a procedimento cirúrgico, com ou sem implante de próteses, nos 30 dias anteriores à realização do transplante, bem como receptores submetidos ao retransplante no período de 30 dias após o primeiro e submetidos a múltiplos transplantes de órgãos.

### **4.4 TAMANHO AMOSTRAL**

Com base em estudos anteriores, que avaliaram efeitos do controle glicêmico entre receptores de transplante de fígado, em que houve redução dos eventos infecciosos entre receptores de transplante de fígado,<sup>(39, 59)</sup> o cálculo da amostra foi realizado assumindo efeito do tratamento de aproximadamente 25% no grupo tratamento ( $\alpha = 5\%$ ; poder do teste de 80%). Assim, o cálculo apontou serem necessários 29 participantes por grupo.

### **4.5 RECRUTAMENTO**

Uma lista contendo os nomes de todos os candidatos ao transplante de fígado foi obtida pelo pesquisador junto ao centro transplantador. Assim, durante o retorno ambulatorial, os candidatos, juntamente aos familiares, foram abordados pelo pesquisador a fim de convidá-los a participar do estudo se, na vigência da realização da investigação, houvesse a convocação para realização do transplante. Ademais, nesse momento, houve explicitação dos riscos e

benefícios decorrentes de sua participação, bem como leitura e esclarecimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao paciente e seu familiar (Apêndice K).

#### **4.6 RANDOMIZAÇÃO**

A randomização foi realizada de acordo com Schulz et al.<sup>(60)</sup> com apoio de um estatístico independente, por meio de uma tabela randomizada gerada por programa de microcomputador e identificada por um código numérico.

A listagem de números randômicos foi acondicionada em envelopes opacos, numerados e selados por uma pesquisadora externa à investigação.

#### **4.7 ALOCAÇÃO**

Os candidatos ao transplante de fígado que aceitaram participar da investigação foram novamente abordados pelo pesquisador na ocasião do pré-operatório imediato. Assim, procedeu-se à coleta dos dados dos períodos pré e intraoperatório. Após o término do transplante, na admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), foram mensurados os valores de glicemia capilar. A leitura de qualquer valor glicêmico igual ou superior a 130 mg/dL nas primeiras 24 horas de pós-operatório determinou a abertura do envelope e alocação do paciente no estudo. O envelope selado, opaco e numerado foi aberto por um enfermeiro intensivista externo à pesquisa para alocação do participante no grupo controle glicêmico padrão ou controle glicêmico intensivo. A taxa de alocação foi de 1:1.

#### **4.8 CEGAMENTO**

Aos participantes do estudo não foi revelado o grupo ao qual pertenciam. Durante a aplicação do protocolo de controle glicêmico intensivo, os participantes estavam sob sedação e intubação orotraqueal. Após a extubação, os pacientes permaneciam ainda sonolentos e não lhes era possível distinguir se uma das bombas de infusão contínuas presentes era dedicada à administração de insulina. Adicionalmente, após recobrem a consciência, já haviam decorrido as 24 horas iniciais após o transplante; portanto, o controle glicêmico empregado naquele momento era o padrão institucional para ambos os grupos.

A equipe assistencial da UTI e o pesquisador responsável pela coleta dos dados estavam cientes do grupo de estudo ao qual o receptor havia sido alocado. Contudo, os dados relativos aos grupos de alocação não foram informados ao Comitê de Adjudicação que avaliou o desfecho primário desta investigação.

## 4.9 INTERVENÇÕES

Para a implementação dos protocolos de controle glicêmico, os pesquisadores estabeleceram parceria prévia com o grupo de cirurgiões e médicos intensivistas em pesquisa anterior.<sup>(11)</sup> Assim, para cada participante, houve prescrição médica da intervenção randomizada.

### 4.9.1 Grupo tratamento – Controle Glicêmico Intensivo (CGI)

O protocolo adotado para a condução desta investigação foi proposto por Keegan et al.<sup>(36)</sup> para receptores de transplante de fígado e prevê meta de manutenção da glicemia capilar entre 80 e 130 mg/dL, por meio da administração intravenosa de insulina regular humana, em bomba de infusão contínua, nas primeiras 24 horas após a realização do transplante ou até o início da ingestão de quantidade superior a 50% de dieta ou início de administração de dieta por cateter nasoentérico, o que ocorresse primeiro (Apêndice A).

#### 4.9.1.1. Ajuste da infusão da solução de insulina regular humana

Durante o estudo, a mensuração da glicemia capilar foi realizada, a cada hora, por um técnico em enfermagem, sob supervisão de um enfermeiro. Entretanto, a alteração na infusão da solução de insulina regular humana foi realizada por um enfermeiro treinado pelo pesquisador, como proposto por Keegan et al.<sup>(36)</sup> Além disso, a cada troca de plantão, o pesquisador reorientou a equipe de enfermagem sobre os procedimentos para o emprego do protocolo.

### 4.9.2 Grupo controle – Controle Glicêmico Padrão (CGP)

O grupo controle foi submetido ao protocolo institucional de controle glicêmico, com meta de manutenção da glicemia capilar entre 130 e 180 mg/dL, que consistiu na mensuração da glicemia capilar a cada hora. De acordo com o resultado, houve administração de insulina regular humana, por via subcutânea, conforme esquema descrito a seguir (Quadro 4.2).

**Quadro 4.2** - Manejo da hiperglicemia em unidade de terapia intensiva. São Paulo, 2020.

Valor de glicemia capilar	Dose de insulina regular humana pela via subcutânea
≤180 mg/dL	-
≥181 mg/dL e ≤250 mg/dL	5 UI
≥251 mg/dL e ≤300 mg/dL	10 UI
≥301 mg/dL	15 UI

\* UI: unidades internacionais.

Fonte: Instituição eleita para condução do estudo.

#### 4.9.2.1. Administração da insulina regular humana pela via subcutânea

Após a leitura do valor glicêmico houve administração subcutânea de insulina regular humana por um técnico em enfermagem, sob supervisão de um enfermeiro, de acordo com o protocolo institucional.

#### 4.9.3 Mensuração da glicemia capilar

A mensuração foi realizada por técnicos em enfermagem previamente treinados, sob supervisão de um enfermeiro, com emprego de glicosímetro *Abbott FreeStyle Precision Pro*® (Abbott, Witney, Oxon, UK) calibrado segundo as recomendações do fabricante. O equipamento empregado foi fornecido pela instituição coparticipante e as tiras reagentes foram fornecidas pelo pesquisador. A mensuração foi realizada com o emprego de sangue total obtido por meio de punção digital.

Entretanto, entre pacientes com quadro clínico de choque ou sob uso de medicamentos vasoconstritores em altas doses, a saber, noradrenalina em infusão >5 µg/min ou dopamina em infusão >5 µg/kg/min, as mensurações foram realizadas com emprego de sangue arterial.<sup>(52)</sup>

#### 4.9.4 Monitor de mensuração de glicemia capilar

O equipamento *Abbott FreeStyle Precision Pro*® (Abbott, Witney, Oxon, UK), utilizado para monitorização da glicemia capilar, possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob o N.º 80146501881 e está licenciado para uso profissional para o atendimento de pacientes hospitalizados.

A medição se dá por meio de uma cadeia de reações químicas que envolvem a enzima glicose desidrogenase, a coenzima dinucleotídeo de nicotinamina e adenina e um mediador de elétrons que estão presentes no sítio de trabalho da tira teste. Após a administração de uma gota

de sangue total, uma cadeia de reações ocorre até que uma pequena corrente elétrica, proporcional à concentração de glicose no sangue total, seja produzida e transmitida ao equipamento. O volume mínimo de sangue para realização do teste é de 0,6 µL. O intervalo de medição é de 20 mg/dL até 500 mg/dL.<sup>(61, 62)</sup>

#### 4.9.5 Calibração do monitor de mensuração de glicemia capilar

A calibração foi realizada diariamente com emprego de duas soluções, a saber: *MediSense Glucose Solution Low*® (Abbott, Witney, Oxon, UK) e *MediSense Glucose Solution High*® (Abbott, Witney, Oxon, UK).

O procedimento consiste na identificação do operador, do lote de tiras teste, e na administração de uma gota em uma tira teste da solução *MediSense Glucose Solution Low*®. Na vigência de leitura dentro dos limites esperados pelo equipamento, foi solicitada a inserção de uma nova tira teste e a administração de uma gota da solução *MediSense Glucose Solution High*®. Na ocorrência da leitura de valores dentro dos limites programados pelo fabricante, o equipamento estava pronto para uso; caso contrário, o equipamento permaneceu bloqueado para uso até que uma nova calibração fosse realizada pela assistência técnica especializada.<sup>(61)</sup>

### 4.10 DESFECHO PRIMÁRIO

Infecções de sítio cirúrgico, segundo definição estabelecida em 2018 e mantida nas atualizações de 2019 e 2020 pelo CDC, são consideradas aquelas que acometem a incisão cirúrgica, tecidos, órgãos e cavidades manipulados durante o procedimento cirúrgico. Elas podem ser identificadas até 90 dias após a data de realização da cirurgia.<sup>(53, 63, 64)</sup>

Como o transplante de fígado não envolve o implante de próteses, neste estudo, o período de detecção de ISC foi de 30 dias, a contar o primeiro como o dia da cirurgia.

#### 4.10.1 ISC superficial<sup>(53)</sup>

Ocorre nos primeiros 30 dias após a realização do procedimento, sendo considerado o dia 1 aquele da realização da cirurgia. Acomete a pele e o tecido subcutâneo da ferida operatória.

O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais:

- Exsudato purulento proveniente da incisão superficial.

- Microrganismos identificados por meio de cultura ou teste microbiológico, a partir de espécimes coletados de forma asséptica da incisão superficial ou tecido subcutâneo, objetivando diagnóstico clínico ou tratamento.
- Incisão superficial deliberadamente aberta pelo cirurgião ou profissional designado, com a realização ou não de cultura de espécime.

Ademais, o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas:

- Dor ou sensibilidade, edema local, eritema ou calor.
- Diagnóstico de ISC incisional superficial realizado pelo cirurgião ou profissional designado.

#### **4.10.2 ISC incisional profunda<sup>(53)</sup>**

Ocorre nos primeiros 30 ou 90 dias após a realização do procedimento, sendo considerado o dia 1 aquele da realização do procedimento cirúrgico. Acomete tecidos moles profundos da incisão cirúrgica (por exemplo, tecido muscular, fáscia).

O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais:

- Exsudato purulento proveniente da incisão profunda.
- Deiscência espontânea da incisão profunda, ou abertura deliberada e drenagem da incisão profunda pelo cirurgião ou profissional designado, que permite a identificação de um microrganismo (por meio de cultura ou teste microbiológico que tenha como objetivo o diagnóstico clínico/tratamento ou a não realização de cultura).

Ademais, o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre (temperatura igual ou superior a 38° C).
- Dor ou sensibilidade localizada.
- Abscesso ou evidência de ISC envolvendo a incisão profunda (resultado de exame histopatológico ou de imagem).

#### **4.10.3 ISC em órgão/cavidade<sup>(53)</sup>**

Ocorre nos primeiros 30 ou 90 dias após a realização do procedimento, sendo considerado o dia 1 aquele da realização do procedimento cirúrgico. Acomete qualquer estrutura profunda manipulada durante o procedimento cirúrgico.

O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas:



- Exsudato purulento proveniente de um dreno localizado dentro de um órgão/cavidade (por exemplo, sistema de drenagem fechado/drenagem de coleção purulenta guiada por exame de imagem).
- Microrganismos identificados por meio de espécime obtido de forma asséptica, por meio de cultura ou teste microbiológico, que tenha como objetivo o diagnóstico clínico ou tratamento.
- Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo órgão/espaco, identificado por exame histopatológico ou resultado de exame de imagem sugestivo de infecção.
- A infecção deve atender pelo menos um dos critérios específicos para ISC em órgão/espaco, como infecção hepática ou infecção intra-abdominal.

#### 4.11 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

##### ▪ Desfechos secundários de segurança:

- Hipoglicemia  $<70$  mg/dL.<sup>(65)</sup>
- Hipoglicemia severa  $<40$  mg/dL.<sup>(36)</sup>
- Hiperglicemia  $>180$  mg/dL e  $<250$  mg/dL.<sup>(65)</sup>
- Hiperglicemia severa  $\geq 250$  mg/dL.<sup>(65)</sup>

##### ▪ Desfechos secundários de eficácia:

- Tempo de ventilação mecânica no pós-operatório.
- Tempo de internação pós-operatória em UTI.
- Tempo de permanência hospitalar pós-operatória.
- Óbito por qualquer causa nos primeiros 90 dias após o transplante.

#### 4.12 AVALIAÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO

##### 4.12.1 Durante o período de internação hospitalar

A avaliação da ferida operatória foi realizada pelo pesquisador em dias alternados, antes da realização de banho e do curativo da ferida operatória do receptor de transplante de fígado. Ademais, para avaliação posterior de um Comitê de Adjudicação, foi realizado pelo pesquisador o registro fotográfico da ferida operatória (Apêndice G).

#### **4.12.2 Após a alta hospitalar e até o 30º dia após o transplante**

A ferida operatória foi avaliada pelo pesquisador a cada sete dias durante o retorno ambulatorial, ao qual são submetidos todos os receptores de transplante de fígado, de acordo com a rotina institucional (Apêndice G). Além disso, houve o monitoramento telefônico de sinais e sintomas sugestivos de ISC em dias alternados, pelo pesquisador, por meio de um instrumento validado de vigilância telefônica pós-alta (Anexo B).<sup>(66)</sup>

#### **4.12.3 Procedimento de avaliação da ferida operatória durante a internação e acompanhamento ambulatorial**

Foram observados os critérios diagnósticos estabelecidos pelo CDC<sup>(53)</sup> e a ferida operatória foi fotografada pelo pesquisador, com emprego de uma câmera fotográfica digital. Na vigência de sinais e sintomas sugestivos de ISC, o pesquisador comunicou a equipe de saúde e coletou espécimes para análise microbiológica, previamente a instituição ou escalonamento de terapêutica antimicrobiana.

Os dados clínicos e as imagens de todos os receptores incluídos no estudo foram avaliados por um Comitê de Adjudicação.

### **4.13 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS**

#### **4.13.1 Hipoglicemia, hipoglicemia severa, hiperglicemia e hiperglicemia severa**

Como rotina da instituição, ambos os grupos foram submetidos à mensuração da glicemia capilar a cada hora nas primeiras 48 horas após o transplante, ou seja, no período inicial (0-24h) e no período de seguimento (25-48h).

Após os períodos citados, a mensuração pode ter sido modificada para intervalos superiores, a cada quatro horas, entre receptores hemodinamicamente estáveis e aptos a receber alimentação por tubo nasoentérico ou pela via oral.

Os valores registrados, nos prontuários eletrônicos, resultantes das mensurações foram empregados para avaliação dos seguintes desfechos secundários pós-operatórios:

- Hipoglicemia <70 mg/dL de 0-24h e 24-48h.<sup>(65)</sup>
- Hipoglicemia severa <40 mg/dL de 0-24h e 24-48h.<sup>(36)</sup>
- Hiperglicemia >180 mg/dL e <250 mg/dL de 0-24h e 24-48h.<sup>(65)</sup>
- Hiperglicemia severa  $\geq$ 250 mg/dL de 0-24h e 24-48h.<sup>(65)</sup>

#### **4.13.2 Tempo de duração de ventilação mecânica no pós-operatório**

O acompanhamento do tempo de duração pós-operatório da ventilação mecânica foi coletado pelo pesquisador, por meio do registro da data e horário da indução anestésica e do registro de extubação realizado no prontuário eletrônico do paciente.

#### **4.13.3 Tempo de internação pós-operatória em UTI**

O desfecho foi calculado considerando o dia de admissão pós-operatória em UTI até o dia de ocorrência de alta para unidade de internação. Os dados foram coletados prospectivamente pelo pesquisador, com eventual consulta ao prontuário eletrônico do paciente.

#### **4.13.4 Tempo de permanência hospitalar pós-operatória**

Para avaliação deste desfecho foi considerado o dia de admissão pós-operatória na UTI até o dia da alta hospitalar do receptor. Os dados foram coletados prospectivamente pelo pesquisador, com eventual consulta ao prontuário eletrônico do paciente.

#### **4.13.5 Óbito por qualquer causa nos primeiros 90 dias após o transplante**

Foram considerados os óbitos dos receptores por qualquer causa durante os primeiros 90 dias após a realização do transplante. Os dados foram coletados pelo pesquisador, por meio da consulta ao prontuário eletrônico do paciente e ao atestado de óbito.

### **4.14 COMITÊ DE ADJUDICAÇÃO**

Composto por três profissionais da área da saúde com experiência em vigilância, diagnóstico e tratamento de ISC, cegados para os grupos de alocação dos receptores. Dois membros eram enfermeiros mestres em Ciências com experiência na área de controle de ISC. Um membro era médico hepatologista com experiência no acompanhamento pós-operatório de receptores de transplante de fígado.

O Comitê avaliou a ocorrência ou não de ISC para os fins da pesquisa, por meio de arquivos contendo os registros fotográficos da ferida operatória e dos dados clínicos dos receptores. Destaca-se que foi preservado o anonimato dos receptores, uma vez que os documentos continham apenas o número do participante no estudo.

Foi respeitado o critério de maioria simples para estabelecimento da classificação ISC ou não ISC, de acordo com os princípios estabelecidos pelo CDC<sup>(53)</sup> e descritos no item 4.10 deste estudo.

#### **4.15 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA**

Para ensaios clínicos abertos unicêntricos, o estabelecimento do *Data Safety Monitoring Inboard* não é recomendado, de acordo com o *National Institutes of Health* dos Estados Unidos da América.<sup>(67)</sup> Entretanto, ao atingir pelo menos 50% da amostra coletada, análise interina foi realizada conjuntamente por um estatístico e um pesquisador da área da saúde independentes, de acordo com os seguintes critérios: malefício, benefício ou futilidade, segundo Holubkov et al.<sup>(68)</sup>

#### **4.16 PADRÃO DE CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS NA INSTITUIÇÃO DE ESTUDO**

Banho com solução de clorexidina degermante na vigência do pré-operatório imediato foi realizado entre todos os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos na instituição coparticipante. A tricotomia da pele da região abdominal foi realizada de acordo com a avaliação do enfermeiro perioperatório. Quando necessário, o procedimento foi realizado imediatamente antes da incisão da pele em ambiente separado da sala operatória, com emprego de um tricotomizador elétrico com lâmina descartável fornecido pelo pesquisador (*Surgical Clipper 9602*<sup>®</sup>, 3M, Saint Paul, MN, USA).

A administração de antibioticoprofilaxia (ampicilina e cefotaxima) via intravenosa foi realizada previamente à incisão da pele e por 48 horas após o transplante. Entretanto, o protocolo pode ter sofrido adaptações na vigência de infecção conhecida no receptor ou doador. Sob essa circunstância, o antimicrobiano selecionado foi aquele previamente escolhido para o tratamento da infecção conhecida.

Solução de iodopovidona (PVPI) tintura na concentração de 10% foi empregada para antisepsia da pele. A depender da presença de alergias conhecidas à PVPI, solução de gluconato de clorexidina alcoólica foi empregada na concentração de 0,5%. Além disso, entre os receptores livres de alergia ao iodo, foi empregado campo cirúrgico incisional iodoforado (*Ioban*<sup>®</sup>, 3M, Saint Paul, MN, USA) durante o período intraoperatório.

No intraoperatório, para minimização de hemorragias, em todos os procedimentos foi utilizado um sistema de eletrocirurgia, por plasma de argônio, que permite rápida hemostasia e minimização do trauma tecidual.<sup>(69)</sup>

Também no intraoperatório, os receptores foram submetidos a procedimento de prevenção de hipotermia acidental, por meio de um sistema de ar forçado aquecido, com uso de mantas para os membros superiores e inferiores e uma manta sob o corpo. A monitorização da temperatura central foi realizada por meio de um sensor de temperatura pela via nasogástrica, colocado na junção do terço distal com o terço médio do esôfago, pelos médicos anesthesiologistas. Soma-se a isso a administração de soluções aquecidas (em linha) pela via intravenosa.

Nessa instituição, a técnica para anastomose biliar escolhida é a término-terminal para a maioria dos pacientes submetidos ao transplante primário de fígado. Além disso, um regime de imunossupressão foi iniciado na fase anepática, independentemente do grupo de alocação, que consistiu na administração intravenosa de metilprednisolona ou basiliximabe, a depender das condições do receptor. A seguir, no pós-operatório, em UTI, a todos os receptores foi administrado um esquema triplo de imunossupressão, que consistiu em prednisona, micofenolato-mofetil e tacrolimo, exceto entre aqueles cujas condições clínicas demandaram esquemas alternativos.

Entre todos os receptores, a ferida operatória e a incisão do dreno de *Jackson Pratt* (JP), com incisão localizada na região ilíaca direita, foram ocluídas com emprego de gaze estéril e fita adesiva cirúrgica transparente de polietileno de baixa densidade. As trocas foram realizadas a cada 24 horas, com emprego de técnica asséptica e limpeza da área com solução fisiológica estéril.

Para os receptores que apresentaram leituras de glicemia capilar iguais ou superiores a 180 mg/dL na indução anestésica ou durante o procedimento cirúrgico, foi iniciado um controle glicêmico padronizado na instituição, que consiste na administração em *bolus* de insulina regular humana por via intravenosa pelo médico anesthesiologista.

#### **4.17 CONSTRUÇÃO E AVALIAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS**

Os instrumentos de coleta de dados foram construídos pelo pesquisador a fim de atender as etapas cronológicas da investigação e incluíam dados, a saber: do recrutamento (Apêndice A), clínicos e histórico de saúde (Apêndice B), do doador do aloenxerto (Apêndice C), dos

períodos pré e intraoperatórios (Apêndice D), da alocação (Apêndice E), de glicemia e pós-operatórios (Apêndice F), de acompanhamentos da terapêutica imunossupressora (Apêndice G), de acompanhamento da terapêutica antimicrobiana (Apêndice H), de acompanhamento da ferida operatória (Apêndice I) e laboratoriais (Apêndice J). Para acompanhamento e detecção dos casos de ISC foi elaborado um instrumento fundamentado em estudo anterior e nas diretrizes estabelecidas pelo CDC (Apêndice I).<sup>(11, 53)</sup>

Adicionalmente, os instrumentos foram submetidos à avaliação de três juízes; destes, um era enfermeiro, doutor em Enfermagem e com produção científica na área de transplante de fígado. Outros dois eram médicos: um deles mestre em Ciências e cirurgião do aparelho digestivo e, o segundo, especialista em hepatologia e doutorando em Ciências. Os juízes apresentaram concordância superior a 90% sobre os itens compreendidos pelos instrumentos. Foram apresentadas sugestões quanto à inclusão de itens para alcançar o objetivo da investigação, as quais foram acatadas pelo pesquisador.

#### 4.18 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Para a realização deste estudo, foram respeitadas as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, emanadas da Resolução n.º 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.<sup>(70)</sup> O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo após a obtenção da autorização da instituição selecionada para condução da investigação, sob o parecer de aprovação N.º 2.444.780 (Anexo C).

Além disso, o estudo foi registrado na base de dados de registros e resultados ClinicalTrials.gov da *National Library of Medicine* e *National Institutes of Health* dos Estados Unidos da América sob o protocolo N.º NCT03474666 (Anexo D). Igualmente, foi realizado o cadastro do estudo no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos sob o protocolo N.º RBR-2qpdw4 (Anexo E).

Os dados relacionados aos doadores foram obtidos a partir da Ficha de Notificação de Doador de Múltiplos Órgãos. Esse documento é processado pelo serviço de transplante de órgãos e a identidade dos doadores, em virtude dos procedimentos de manutenção do sigilo e confidencialidade, não estão disponíveis nos prontuários dos receptores.<sup>(71)</sup>

## 4.19 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados pelo pesquisador de forma a garantir o sigilo, a confidencialidade e a privacidade dos participantes no sistema *Research Electronic Data Capture* (REDCap®).<sup>(72)</sup> Os dados informados no sistema foram validados por meio de uma ferramenta automatizada. Essa ferramenta detecta os valores divergentes da média dos valores inseridos em cada variável, destacando-os para conferência manual que foi realizada pelo pesquisador.

Os dados foram exportados para ambos os programas IBM SPSS® para *Windows*®, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) e STATA para *Windows*® versão 12.0 (STATA Corp., College Station, TX, USA).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-quadrado de Pearson ou, alternativamente, em casos de amostras com caselas de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a cinco casos, o teste Exato de Fisher. Para os desfechos categóricos foi apresentado o valor de Risco Relativo (RR) com o respectivo Intervalo de Confiança (IC) 95%.

As comparações de médias entre dois grupos foram realizadas utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes. Um dos pressupostos do teste t de Student é a normalidade nos dados, a qual foi verificada empregando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Em caso de violação dessa suposição, utilizou-se alternativamente o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

A comparação de médias da glicemia entre os grupos de alocação ao longo do tempo foi realizada via Análise de Variâncias (ANOVA) com Medidas Repetidas. Em se verificando diferenças de médias na ANOVA com Medidas Repetidas, para se manter o nível de significância global, foram utilizados os contrastes com correção de Bonferroni para identificar, em cada grupo, os momentos que apresentaram as diferenças ou diferenças de médias por alocação em cada instante de tempo.

Para todos os testes estatísticos foi utilizado um nível de significância de 5%.

A análise dos dados foi realizada por intenção de tratar.

# 5.RESULTADOS

---



## **5 RESULTADOS**

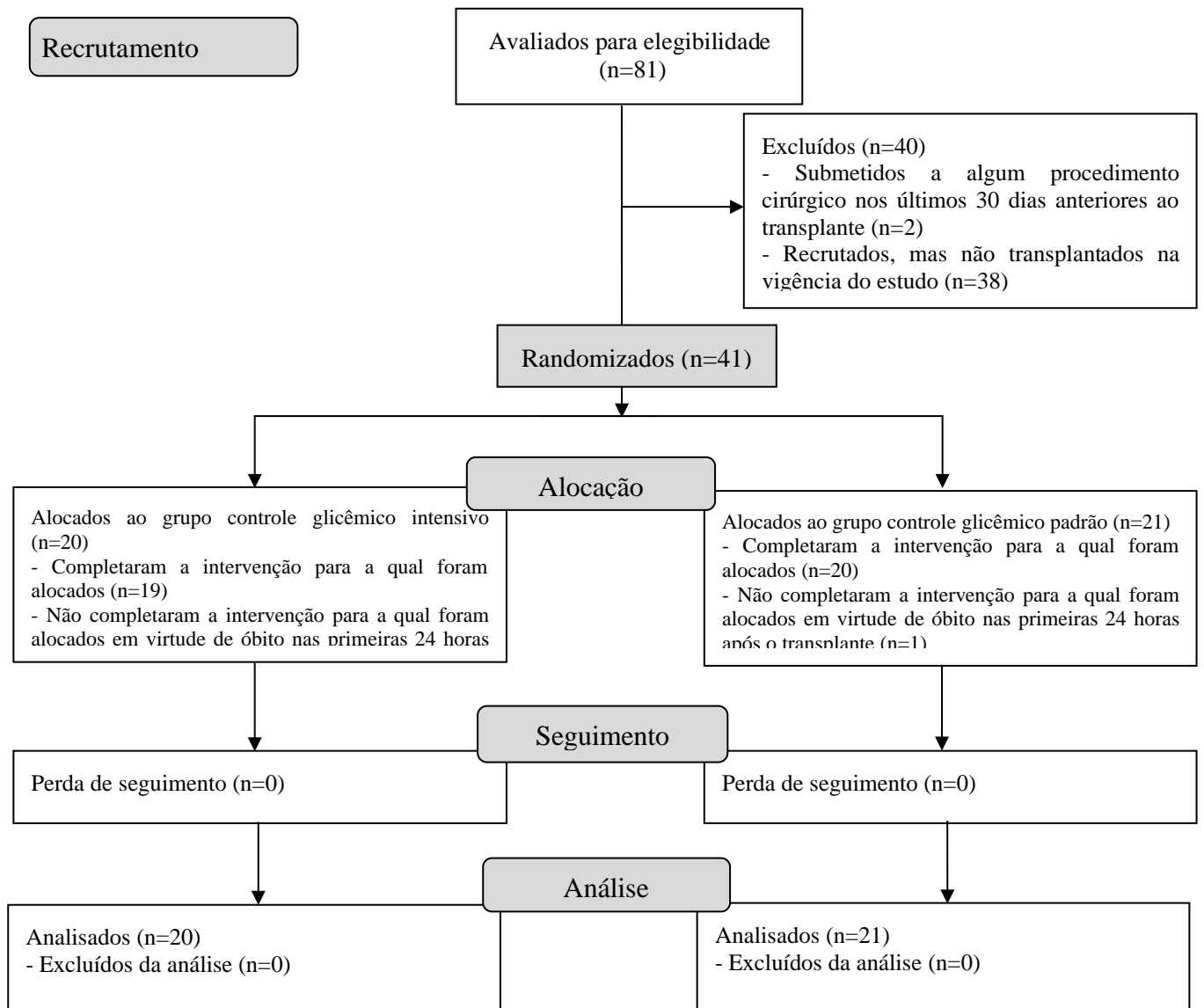
### **5.1 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO**

O início do recrutamento de candidatos ao transplante de fígado, para participação neste estudo, deu-se no dia 18 de março de 2018 e encerrou-se em 25 de outubro de 2019. O procedimento de randomização e alocação do último participante deu-se em 15 de outubro de 2019 e o término do seguimento em 15 de janeiro de 2020.

Todos os 81 candidatos ao transplante de fígado questionados pelo pesquisador aceitaram o convite para participar da investigação. O convite foi realizado após as consultas médicas ou durante avaliações de enfermagem realizadas no ambulatório de transplantes da instituição. Contudo, dois participantes foram excluídos após o aceite por terem sido submetidos a procedimento cirúrgico abdominal na vigência de 30 dias anteriores à realização do transplante. Ademais, a 38 candidatos ao transplante que aceitaram participar do estudo, não foi oferecido um aloenxerto compatível na vigência da investigação; por isso, não foram incluídos.

Desse modo, 41 receptores de transplante de fígado foram inscritos no estudo. Vinte e um participantes foram alocados no grupo CGP e 20 no grupo CGI. Destes, dois receptores não receberam integralmente a intervenção para a qual foram alocados em virtude da ocorrência de óbito nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Não ocorreram perdas no seguimento. Os dados relativos a todos os receptores randomizados, incluindo os dois que faleceram na vigência da intervenção, foram incluídos na análise dos dados (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Fluxograma de recrutamento e randomização. São Paulo, 2020.



## 5.2 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS RECEPTORES

Entre os grupos CGI e CGP, apesar de discretas diferenças nas médias ou frequências relativas das variáveis entre os grupos, verificou-se semelhança entre todas as características clínicas e demográficas basais ( $P>0,05$ ).

Entre os receptores alocados ao CGI, verificou-se que a idade média foi de 54,9 anos ( $\pm 9,7$  anos), 15 (75,0%) receptores eram do sexo masculino, autodeclarados brancos (16; 80,0%), com IMC médio, aferido no dia da realização do transplante, de  $26,0 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ ). De forma semelhante, entre os receptores alocados ao CGP, a idade média foi de 56,6 anos ( $\pm 8,4$  anos), com 16 (76,2%) dos receptores do sexo masculino, autodeclarados brancos (15; 71,5%), com média do IMC, aferido no dia da realização do transplante, de  $24,3 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ ). A média do escore MELD no grupo CGI apresentou-se discretamente inferior à média do grupo CGP, 16,9 ( $\pm 5,3$ ) vs. 17,9 ( $\pm 7,5$ ) ( $P=0,627$ ) (Tabela 5.1).

Quanto às comorbidades, verificou-se na coorte estudada que 14 (34,1%) dos receptores eram portadores de *diabetes mellitus* (DM) tipo 2. Adicionalmente, nota-se menor frequência relativa de portadores de DM tipo 2 no CGI (6; 30,0%) em relação ao CGP (8; 38,1%); no entanto, não foram observadas diferenças estatísticas significativas ( $P=0,538$ ). Entre os portadores de DM tipo 2, no CGI 4 (66,7%) e no CGP 7 (87,2%) ( $P=1,000$ ), 11 (78,6%) referiram usar apenas hipoglicemiantes orais para o seu controle (Tabela 5.1).

Cirrose hepática alcoólica (14; 34,1%), carcinoma hepatocelular (11; 26,8%) e cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC) (10; 24,4%) corresponderam às causas primárias mais frequentes de indicação do transplante. Observa-se entre os alocados no CGI maior frequência de portadores de cirrose hepática alcoólica (9; 45,0%) em relação àqueles alocados no CGP (5; 23,8%) ( $P=0,153$ ). O mesmo pode ser observado para as variáveis carcinoma hepatocelular (CGI 6; 30,0% vs. CGP 5; 23,8%) ( $P=0,655$ ) e cirrose hepática causada pelo VHC (CGI 5; 25,0% vs. CGP 5; 23,8%) ( $P=1,000$ ) (Tabela 5.1).

**Tabela 5.1** - Características demográficas e clínicas basais de receptores de transplante de fígado de acordo com o grupo de alocação. São Paulo, 2020.

(continua)

Variáveis	Todos os receptores (n= 41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
Idade média, anos	55,7 ± 8,9	54,9 ± 9,7	56,6 ± 8,4	0,555 <sup>†</sup>
Sexo				
Masculino	31 (75,6)	15 (75,0)	16 (76,2)	1,000 <sup>‡</sup>
Feminino	10 (24,4)	5 (25,0)	5 (23,8)	
Raça				
Branca	31 (75,6)	16 (80,0)	15 (71,5)	0,741 <sup>‡</sup>
Negra	3 (7,3)	1 (5,0)	2 (9,5)	
Morena	5 (12,2)	3 (15,0)	2 (9,5)	
Parda	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	
IMC médio, kg/m <sup>2</sup>	25,1 ± 4,6	26,0 ± 4,0	24,3 ± 5,0	0,232 <sup>†</sup>
Escore MELD médio imediatamente antes do transplante	17,4 ± 6,5	16,9 ± 5,3	17,9 ± 7,5	0,627 <sup>§</sup>
Comorbidades				
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	14 (34,1)	6 (30,0)	8 (38,1)	0,538 <sup>‡</sup>
Hipertensão	9 (21,9)	4 (20,0)	5 (23,8)	1,000 <sup>‡</sup>
Dislipidemias	1 (2,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0,488 <sup>‡</sup>
Tratamento do diabetes <sup>1</sup>				
Hipoglicemiante oral, apenas	11 (78,6)	4 (66,7)	7 (87,2)	1,000 <sup>‡</sup>
Insulinoterapia, apenas	3 (21,4)	2 (33,3)	1 (12,5)	
Cirurgias abdominais prévias <sup>2</sup>	12 (29,3)	7 (35,0)	5 (23,8)	0,431 <sup>*</sup>
Colecistectomia	8 (66,7)	4 (50,0)	4 (80,0)	1,000 <sup>‡</sup>
Esplenectomia	1 (8,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Herniorrafia umbilical	1 (8,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Pancreatectomia	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	
Complicações pré-transplante				
Encefalopatia hepática	29 (70,7)	14 (70,0)	15 (71,4)	0,920 <sup>*</sup>
Ascite	27 (65,9)	15 (75,0)	12 (57,1)	0,228 <sup>*</sup>
Paracentese	15 (36,6)	9 (45,0)	6 (28,6)	0,275 <sup>*</sup>

(continuação)

Variáveis	Todos os receptores (n= 41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
Hemorragia digestiva alta	11 (26,8)	6 (30,0)	5 (23,8)	0,655*
Síndrome hepatorenal	2 (4,9)	1 (5,0)	1 (4,8)	1,000*
Status sorológico Citomegalovírus				
IgM CMV Positivo	1 (2,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0,488‡
IgG CMV Positivo	36 (87,8)	17 (85,0)	19 (90,5)	0,663‡
Etiologia da doença hepática terminal <sup>3</sup>				
Cirrose hepática alcoólica	14 (34,1)	9 (45,0)	5 (23,8)	0,153*
Carcinoma hepatocelular	11 (26,8)	6 (30,0)	5 (23,8)	0,655*
Cirrose hepática pelo VHC	10 (24,4)	5 (25,0)	5 (23,8)	1,000‡
Cirrose hepática criptogênica	8 (19,5)	3 (15,0)	5 (23,8)	0,697‡
Esteato-hepatite não alcoólica	3 (7,3)	1 (5,0)	2 (9,5)	1,000‡
Colangite esclerosante primária	2 (4,9)	1 (5,0)	1 (4,8)	1,000‡
Cirrose hepática pelo VHB	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0,488‡
Cirrose biliar primária	1 (2,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0,488‡
Síndrome de Budd-Chiari	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (4,8)	1,000‡
Outro	1 (2,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	0,488‡

Nota: Dados apresentados em média  $\pm$  DP ou n (%). †Teste t de Student; ‡Teste Exato de Fisher; §Teste Mann-Whitney; \*Teste Qui-quadrado de Pearson. <sup>1</sup>Valores percentuais apresentados para receptores diabéticos, apenas. <sup>2</sup>Valores percentuais apresentados para receptores com histórico de realização de cirurgias abdominais, apenas. <sup>3</sup>Os receptores de transplante podem ter apresentado mais de uma causa primária para realização do procedimento. Assim, nessa variável, o somatório das frequências absolutas e relativas pode não corresponder a 100%.

Abreviações: IMC, Índice de Massa Corporal; CGI, Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; CMV, Citomegalovírus; IgG, Imunoglobulina G; IgM, Imunoglobulina M; MELD, *Model for End-stage Liver Disease*; DP, Desvio Padrão; VHB, Vírus da Hepatite B; Vírus da Hepatite C.

(conclusão)

### 5.3 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS DOADORES

Considerando os potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de ISC, foram estudadas as características basais dos doadores de acordo com o grupo de alocação dos receptores. Discretas diferenças nas médias ou frequências relativas entre os grupos foram observadas. Contudo, os grupos apresentaram-se estatisticamente semelhantes em relação às características basais ( $P>0,05$ ).

A idade média na amostra investigada foi de 43,9 anos ( $\pm 15,7$  anos) ( $P=0,966$ ). Observa-se maioria de doadores do sexo masculino no grupo CGI (11; 55,0%) em relação ao CGP (15; 71,4%) ( $P=0,275$ ). Nos grupos CGI (14; 70,0%) e CGP (11; 52,4%), a maioria dos doadores foram declarados brancos ( $P=0,274$ ), cuja causa primária do óbito mais frequente foram as doenças cerebrovasculares, 12 (60,0%) e 12 (57,1%), respectivamente ( $P=0,274$ ). Semelhança entre as médias do peso do aloenxerto foram observadas entre os grupos CGI ( $1.485,0 \pm 384,2$  g) e CGP ( $1.407,2 \pm 244,4$  g;  $P=0,451$ ). O tempo médio de isquemia fria do aloenxerto foi de 418,4 min ( $\pm 90,0$  min) no grupo CGI e 400,9 min ( $\pm 104,1$  min) no grupo CGP ( $P=0,569$ ) (Tabela 5.2).

A mediana do tempo de internação em UTI dos doadores do grupo CGI apresentou-se discretamente superior àquela observada no CGP; contudo, diferença estatística significativa não foi detectada (5,5 [3,2 – 9,5 dias] vs. 4,0 [2,5 – 5,0 dias], respectivamente;  $P= 0,097$ ). Ademais, nos resultados de hemoculturas de nenhum dos doadores do grupo CGI houve detecção de microrganismos em comparação aos resultados de dois doadores do grupo CGP em que houve crescimento de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à oxacilina ( $P=0,488$ ) (Tabela 5.2).

**Tabela 5.2** - Características demográficas e clínicas basais de doadores falecidos e do aloenxerto segundo o grupo de alocação dos receptores. São Paulo, 2020.

Variáveis	Todos os doadores (n= 41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
Idade média, anos	43,9 ± 15,7	44,0 ± 17,3	43,8 ± 14,6	0,966 <sup>†</sup>
Sexo				
Masculino	26 (63,4)	11 (55,0)	15 (71,4)	0,275 <sup>‡</sup>
Feminino	15 (36,6)	9 (45,0)	6 (28,6)	
Raça				
Branca	25 (61,0)	14 (70,0)	11 (52,4)	0,274 <sup>§</sup>
Parda	10 (24,4)	5 (25,0)	5 (23,8)	
Negra	6 (14,6)	1 (5,0)	5 (23,8)	
<i>Causa mortis</i>				
Doenças cerebrovasculares	24 (58,5)	12 (60,0)	12 (57,1)	0,274 <sup>§</sup>
Causas externas	9 (21,9)	6 (30,0)	3 (14,3)	
Doenças cardiovasculares	8 (19,5)	2 (10,0)	6 (28,6)	
IMC médio, kg/m <sup>2</sup>	25,2 ± 4,1	25,5 ± 4,7	24,9 ± 3,7	0,657 <sup>†</sup>
Peso médio do aloenxerto, g	1.446,1 ± 320,2	1.485,0 ± 384,2	1.407,2 ± 244,4	0,451 <sup>‡</sup>
Tempo médio de isquemia fria, min.	409,4 ± 96,7	418,4 ± 90,0	400,9 ± 104,1	0,569 <sup>†</sup>
Tempo médio de isquemia quente, min.	41,4 ± 12,4	42,3 ± 10,8	40,6 ± 14,1	0,681 <sup>†</sup>
Mediana do tempo de permanência em UTI, dias	4,0 (3,0 – 7,0)	5,5 (3,2 – 9,5)	4,0 (2,5 – 5,0)	0,097 <sup>*</sup>
Uso de antibióticos	27 (65,8)	13 (65,0)	14 (66,7)	0,910 <sup>‡</sup>
Hemocultura positiva	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0,488 <sup>§</sup>
IgM CMV Positivo	2 (4,9)	1 (5,0)	1 (4,8)	1,000 <sup>§</sup>
IgG CMV Positivo	37 (90,2)	19 (95,0)	18 (85,7)	0,606 <sup>§</sup>

Nota: Dados apresentados em média ± DP ou n (%).<sup>†</sup>Teste t de Student; <sup>‡</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>§</sup>Teste Exato de Fisher; <sup>\*</sup>Teste Mann-Whitney.

Abreviações: Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; CMV, Citomegalovírus; IgG, Imunoglobulina G; IgM, Imunoglobulina M; IMC, Índice de Massa Corporal; IIQ, Intervalo Interquartil; Min, minutos.

## 5.4 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS BASAIS

As variáveis cirúrgicas que poderiam desempenhar algum papel no desenvolvimento de ISC entre receptores de transplante de fígado também foram investigadas. Embora discretas diferenças tenham sido detectadas, observou-se semelhança entre a maioria das características cirúrgicas basais dos receptores de transplante de fígado ( $P>0,05$ ).

Nota-se menor frequência de receptores alocados ao grupo CGI (13; 65,0%) submetidos à realização de tricotomia da pele em comparação aos do CGP (15; 71,4%) ( $P=0,658$ ). Semelhanças também foram observadas em relação à classificação do estado físico da *American Association of Anesthesiologists* em que, apesar de discretas diferenças, nove (45,0%) receptores alocados ao CGI e 14 (66,7%) alocados ao CGP foram classificados no escore ASA III ( $P=0,426$ ) (Tabela 5.3).

Verifica-se que a média dos valores de glicemia capilar imediatamente antes da indução anestésica no grupo CGI foi discretamente superior ( $126,2 \pm 71,4$  mg/dL) em comparação ao grupo CGP ( $106,9 \pm 35,5$  mg/dL) ( $P=0,278$ ). A média do tempo cirúrgico foi semelhante em ambos os grupos, aproximadamente 6,6 horas ( $\pm 1,6$  hora) ( $P=0,569$ ). Além disso, a média do volume de débito de líquido ascítico apresentou-se semelhante entre os grupos, 2.850,0 ( $\pm 4.229,7$  mL) no CGI e 2.295,2 ( $\pm 4.078,0$  mL) no CGP ( $P=0,543$ ). A média do peso do fígado nativo também foi similar entre os grupos CGI ( $1.273,0 \pm 469,8$  g) e CPG ( $1.171,5 \pm 292,0$  g;  $P=0,409$ ) (Tabela 5.3).

A média do percentual de hipotermia central no intraoperatório foi discretamente inferior no CGI ( $41,2 \pm 34,4\%$ ) em comparação ao CGP ( $52,9 \pm 36,1\%$ ) ( $P=0,294$ ). A média de unidades de concentrados de hemácias administradas no intraoperatório foi discretamente superior entre os receptores alocados no CGI ( $2,5 \pm 2,1$  unidades) em comparação àqueles alocados no CGP ( $1,6 \pm 1,5$  unidade) ( $P=0,113$ ) (Tabela 5.3).

Verificou-se que a média de glicemia capilar na admissão na UTI de receptores alocados ao CGI ( $176,6 \pm 33,9$  mg/dL) foi estatisticamente inferior em comparação à média daqueles alocados ao CGP ( $222,8 \pm 57,8$  mg/dL) ( $P=0,004$ ) (Tabela 5.3).



**Tabela 5.3** - Características cirúrgicas basais de receptores de transplante de fígado, segundo o grupo de alocação dos receptores. São Paulo, 2020.

Variáveis	Todos os receptores (n= 41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
Tempo médio de jejum pré-operatório, horas	13,9 ± 4,8	13,2 ± 4,7	14,6 ± 4,9	0,348‡
Banho com gluconato de clorexidina degermante	39 (95,1)	19 (95,0)	20 (95,2)	1,000†
Glicemia capilar média imediatamente antes da indução anestésica, mg/dL	116,3 ± 56,1	126,2 ± 71,4	106,9 ± 35,5	0,278‡
Tempo médio entre realização do banho e incisão da pele, horas	4,3 ± 2,2	4,7 ± 2,4	3,8 ± 2,0	0,238‡
Tricotomia da pele	28 (68,3)	13 (65,0)	15 (71,4)	0,658§
Classificação do estado físico de ASA				
ASA II	3 (7,3)	2 (10,0)	1 (4,8)	0,426†
ASA III	23 (56,1)	9 (45,0)	14 (66,7)	
ASA IV	15 (36,6)	9 (45,0)	6 (28,6)	
Ocorrência de hipotermia, temperatura timpânica, na admissão da sala operatória	16 (39,0)	8 (40,0)	8 (38,1)	0,901§
Tempo médio de anestesia, horas	8,5 ± 1,5	8,6 ± 1,5	8,3 ± 1,5	0,484‡
Tempo cirúrgico médio, horas	6,6 ± 1,6	6,7 ± 1,5	6,5 ± 1,7	0,569‡
Débito ascítico médio, mL	2.565,8 ± 4.110,0	2.850,0 ± 4.229,7	2.295,2 ± 4.078,0	0,543‡
Peso médio do fígado nativo, g	1.221,0 ± 387,5	1.273,0 ± 469,8	1.171,5 ± 292,0	0,409‡
Média de concentrado de hemácias administradas, unidades	2,0 ± 1,8	2,5 ± 2,1	1,6 ± 1,5	0,113‡
Média de plaquetas administradas, unidades	0,6 ± 2,0	0,8 ± 2,3	0,4 ± 1,7	0,685‡
Média de plasma fresco congelado administrados, unidades	1,0 ± 1,7	1,3 ± 1,6	0,8 ± 1,8	0,203‡
Porcentagem média de hipotermia perioperatória no intraoperatório	47,2 ± 35,3	41,2 ± 34,4	52,9 ± 36,1	0,294‡
Glicemia capilar média na admissão da UTI, mg/dL	200,2 ± 52,6	176,6 ± 33,9	222,8 ± 57,8	0,004‡

Nota: Dados apresentados em média ± DP ou n (%). †Teste Exato de Fisher; ‡Teste t de Student; §Teste Qui-quadrado de Pearson.

Abreviações: ASA, Classificação do Estado Físico da *American Society of Anesthesiologists*; Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; dL, decilitro; DP, Desvio Padrão; g, gramas; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; mg, miligramas.

## 5.5 DESFECHOS

### 5.5.1 Infecção do sítio cirúrgico

Após análise cegada realizada pelo Comitê de Adjudicação, verificou-se que a taxa de incidência de ISC na coorte de receptores de transplante de fígado foi de 19,5% (8/41 receptores). Observou-se taxas de incidência de ISC semelhantes entre os receptores alocados nos grupos CGI e CGP (15,0% vs. 23,8%, respectivamente) (RR 0,78, IC 95% 0,21-2,88; P=0,695) (Tabela 5.6).

Quanto à topografia de acometimento, não foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos de alocação (P=0,357). No entanto, observa-se que a maioria dos casos corresponderam a ISC incisional profunda e ISC incisional em órgão/cavidade (5; 62,5%) (Tabela 5.6).

Para todos os oito casos de ISC detectados, foram coletados materiais para cultura e antibiograma, identificando-se o crescimento dos microrganismos: *S. aureus* (3; 37,5%), *K. pneumoniae* (2; 25,0%), *E. coli* (2; 25,0%) e *E. cloacae* (1; 25,0%).

Todos os casos de ISC foram detectados na vigência da internação hospitalar. A mediana foi de 12,5 dias pós-operatórios (IIQ 8,0 – 15,0 dias) para surgimento dos sinais e/ou sintomas sugestivos de ISC. Ademais, foi realizada vigilância pós-alta de ISC pelo pesquisador. Não se suspeitou de nenhum caso de ISC por meio do método telefônico após a alta hospitalar, assim como não houve reinternação por essa causa.

### 5.5.2 Níveis glicêmicos

No período inicial (0-24h após o transplante), a média de glicemia dos receptores alocados ao grupo CGI ( $145,0 \pm 20,7$  mg/dL) foi significativamente inferior à média observada entre receptores alocados ao grupo CGP ( $230,2 \pm 51,5$  mg/dL) (P=0,001). No período de seguimento (25-48h após o transplante), as médias de glicemia foram semelhantes entre os grupos CGI ( $165,2 \pm 47,1$  mg/dL) e CGP ( $170,6 \pm 30,0$  mg/dL) (P=0,666).

Foram observadas frequências semelhantes de receptores que apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia no período inicial após o transplante (0-24h) entre os grupos (CGI 2; 10,0% vs. CGP 2; 14,3%) (RR 0,70; IC 95% 0,13-3,76; P=1,000). De forma semelhante, no período de seguimento (25-48h), nenhum dos receptores alocados no CGI e 1 (4,8%) receptor do grupo CGP apresentou hipoglicemia (RR 7,33; IC 95% 0,60-88,94; P=1,000). Ademais, nenhum dos receptores alocados, tanto no grupo CGI como no CGP, apresentou algum episódio

de hipoglicemia severa nos períodos inicial (0-24h) ou de seguimento (25-48h) após o transplante de fígado.

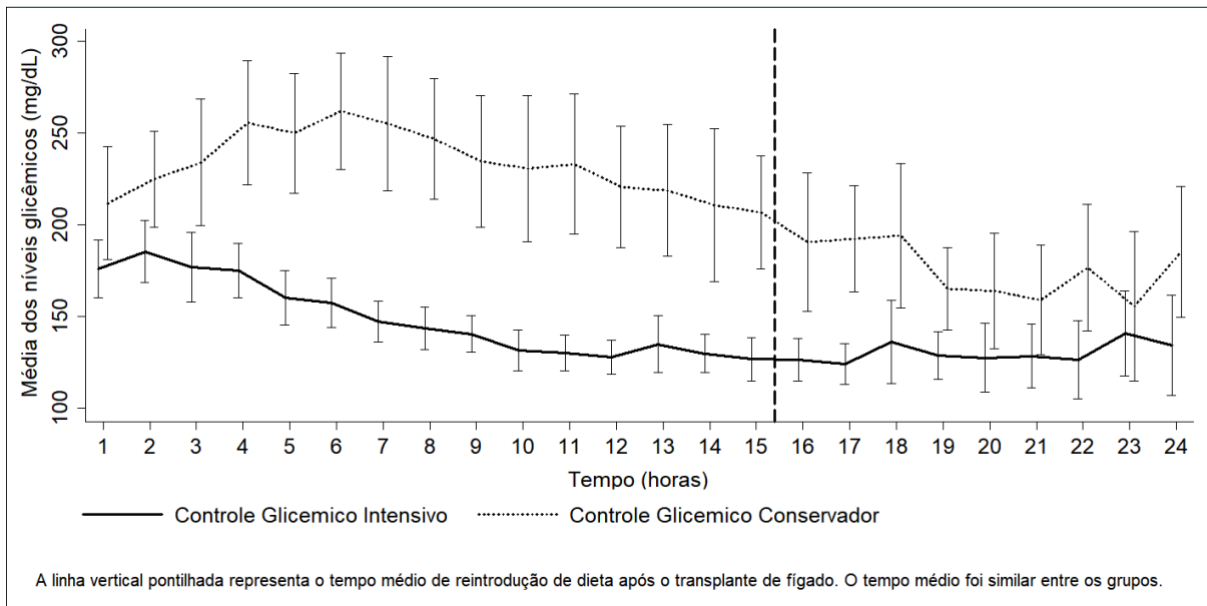
Durante o período inicial (0-24h), verificou-se frequência significativamente menor de receptores que apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia no grupo CGI (14; 70,0%) em comparação ao CGP (21; 100,0%) (RR 0,70; CI 95% 0,52-0,93; P= 0,009). Além disso, observou-se menor frequência de receptores alocados no CGI (9; 47,4%) que apresentaram hiperglicemia no período de seguimento (25-48h) comparativamente ao CGP (18; 85,7%) (RR 0,52; IC 95% 0,31-0,87; P=0,001).

De forma equivalente, no período inicial (0-24h), o número de receptores que apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia severa foi significativamente menor entre aqueles que receberam o CGI (1; 5,0%) em comparação com aqueles que receberam o CGP (15; 71,4%) (RR 0,07; IC 95% 0,01-0,48; P<0,001). Contudo, no período de seguimento (25-48h), apesar de haver menor frequência de receptores alocados no CGI (3; 15,8%) que apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia severa em comparação com aqueles alocados no CGP (8; 38,1%), diferenças estatísticas significativas não foram detectadas (RR 0,39; IC 95% 0,12-1,27; P=0,115).

Adicionalmente, as médias glicêmicas do período inicial após o transplante (0-24h) foram incluídas em um modelo ANOVA com medidas repetidas, o que permitiu a avaliação da presença de três variáveis, a saber: tempo, grupo de alocação e interação entre grupo de alocação e tempo. Assim, neste estudo, a existência de interação indica que as médias de glicemia de cada grupo de alocação evoluem de forma diferente no decorrer do tempo, com a presença de interação (P<0,001) (Tabela 5.4 e Figura 5.2).

Assim, verificou-se que as médias de glicemia entre receptores alocados no grupo CGI foram significativamente inferiores da 3ª hora até a 17ª hora após o transplante, em comparação com as médias daqueles alocados no grupo CGP. Após a 18ª hora e até a 24ª hora, as médias de glicemia no grupo CGI permaneceram inferiores às observadas no grupo CGP (P>0,05). Além disso, na Figura 5.2, a linha vertical pontilhada representa o tempo médio em que os receptores reiniciaram a ingestão de dieta ou alimentação via tubo enteral; a média foi semelhante entre os grupos (15,4h; P=0,525).

**Figura 5.2** - Média e intervalos de confiança (95%) dos níveis glicêmicos no período inicial após o transplante de fígado (0-24h), segundo grupo de alocação.



**Tabela 5.4** - Medidas resumo glicêmicas de acordo com o grupo de alocação nas primeiras 24 horas após o transplante de fígado. São Paulo, 2020.

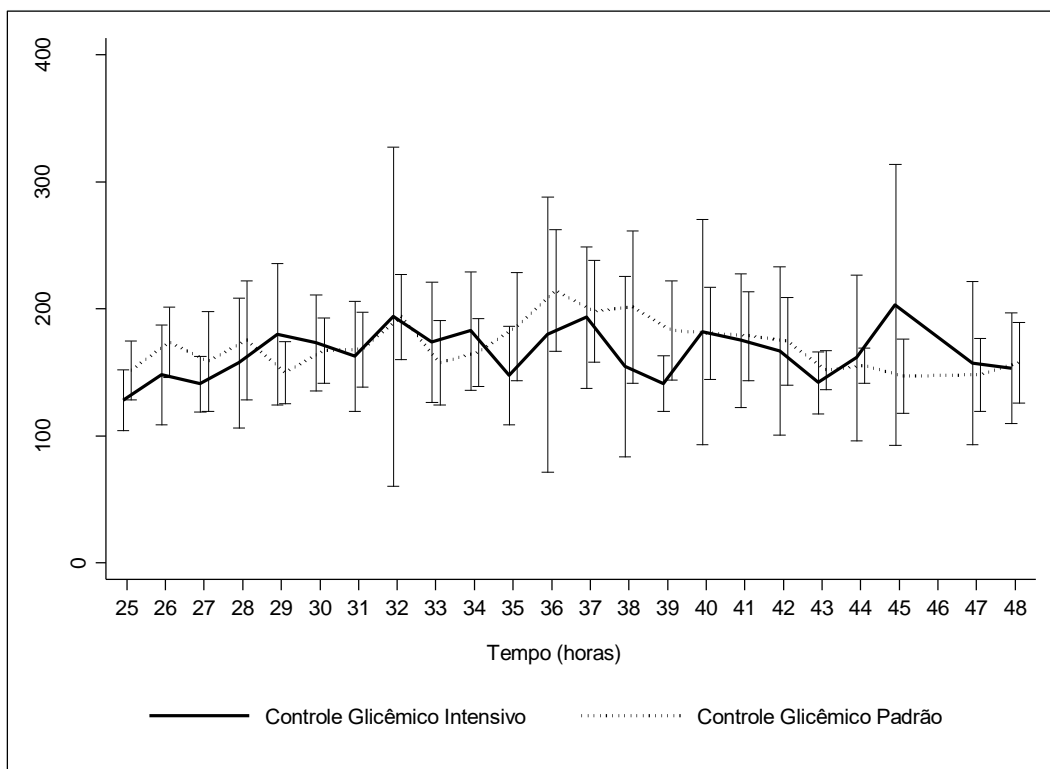
Período operatório	pós- Todos os receptores (n=41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
		Média ± DP	Média ± DP	
1h	193,9 ± 54,6	176,1 ± 34,0	211,8 ± 65,6	0,251 <sup>†</sup>
2h	205,3 ± 50,7	185,6 ± 36,1	225,1 ± 56,0	0,056 <sup>†</sup>
3h	204,0 ± 62,4	177,0 ± 40,8	234,1 ± 69,3	<0,001 <sup>†</sup>
4h	214,4 ± 67,0	175,1 ± 31,3	255,7 ± 70,2	<0,001 <sup>†</sup>
5h	202,9 ± 67,5	160,4 ± 31,6	250,1 ± 65,7	<0,001 <sup>†</sup>
6h	209,9 ± 72,7	157,6 ± 28,0	262,1 ± 65,8	<0,001 <sup>†</sup>
7h	199,8 ± 76,1	147,4 ± 23,3	255,2 ± 73,4	<0,001 <sup>†</sup>
8h	196,6 ± 73,9	143,7 ± 24,2	246,9 ± 70,2	<0,001 <sup>†</sup>
9h	187,7 ± 72,0	140,6 ± 20,7	234,8 ± 74,5	<0,001 <sup>†</sup>
10h	182,4 ± 80,0	131,7 ± 22,9	230,7 ± 85,4	<0,001 <sup>†</sup>
11h	183,0 ± 79,0	130,2 ± 20,0	233,2 ± 81,7	<0,001 <sup>†</sup>
12h	175,6 ± 70,0	128,0 ± 19,4	220,8 ± 70,9	<0,001 <sup>†</sup>
13h	178,0 ± 72,2	135,1 ± 32,0	218,7 ± 76,7	<0,001 <sup>†</sup>
14h	168,0 ± 68,3	130,0 ± 21,0	210,8 ± 78,0	<0,001 <sup>†</sup>
15h	164,4 ± 57,6	126,9 ± 22,9	206,8 ± 55,9	<0,001 <sup>†</sup>
16h	158,5 ± 59,5	126,3 ± 20,9	190,7 ± 68,4	0,028 <sup>†</sup>
17h	159,5 ± 53,6	124,3 ± 20,1	192,5 ± 54,5	0,021 <sup>†</sup>
18h	163,0 ± 57,8	136,2 ± 39,0	194,2 ± 61,9	0,056 <sup>†</sup>
19h	144,1 ± 35,6	128,7 ± 26,0	165,3 ± 37,0	0,457 <sup>†</sup>
20h	144,9 ± 42,2	127,5 ± 29,5	164,0 ± 47,0	1,000 <sup>†</sup>
21h	142,5 ± 39,2	128,5 ± 28,9	159,1 ± 44,5	1,000 <sup>†</sup>
22h	151,6 ± 51,1	126,5 ± 33,5	176,7 ± 54,4	1,000 <sup>†</sup>
23h	148,5 ± 51,6	140,8 ± 34,6	155,6 ± 64,1	1,000 <sup>†</sup>
24h	159,9 ± 57,7	134,4 ± 45,3	185,3 ± 59,0	0,682 <sup>†</sup>

Nota: Dados apresentados em média ± DP. <sup>†</sup> ANOVA.

Abreviações: Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; DP, Desvio Padrão.

Da mesma forma, as médias de glicemia do período de seguimento (25-48h) foram incluídas em um modelo ANOVA com medidas repetidas, o que indicou comportamento similar ao longo do tempo das médias de glicemia entre os grupos, sem ocorrência de interação ( $P=0,071$ ) (Tabela 5.5 e Figura 5.3).

**Figura 5.3** - Média e intervalos de confiança (95%) dos níveis glicêmicos no período de seguimento após o transplante de fígado (25-48h), segundo grupo de alocação.



**Tabela 5.5** - Medidas resumo glicêmicas de acordo com o grupo de alocação no período de seguimento após o transplante de fígado (25-48h). São Paulo, 2020.

<b>Período pós-operatório</b>	<b>Todos os receptores (n=41)</b>	<b>CGI (n=20)</b>	<b>CGP (n=21)</b>	<b>P</b>
	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	
25h	140,4 ± 33,2	128,2 ± 31,4	151,5 ± 32,3	1,000 <sup>†</sup>
26h	163,3 ± 41,0	148,2 ± 42,4	173,9 ± 38,7	1,000 <sup>†</sup>
27h	149,7 ± 41,2	140,8 ± 28,6	158,6 ± 51,0	1,000 <sup>†</sup>
28h	169,9 ± 52,9	157,5 ± 32,0	175,4 ± 60,8	1,000 <sup>†</sup>
29h	159,9 ± 39,2	180,0 ± 44,8	149,9 ± 34,1	1,000 <sup>†</sup>
30h	169,4 ± 36,4	173,5 ± 36,0	167,1 ± 38,2	1,000 <sup>†</sup>
31h	165,8 ± 48,5	162,7 ± 56,2	168,2 ± 43,8	1,000 <sup>†</sup>
32h	193,9 ± 57,3	194,0 ± 84,0	193,9 ± 49,8	1,000 <sup>†</sup>
33h	165,1 ± 39,6	174,0 ± 45,0	157,5 ± 36,0	1,000 <sup>†</sup>
34h	173,7 ± 40,9	182,7 ± 50,4	165,8 ± 31,8	1,000 <sup>†</sup>
35h	165,8 ± 53,0	147,7 ± 50,5	186,2 ± 51,0	1,000 <sup>†</sup>
36h	205,2 ± 69,8	179,7 ± 68,1	214,5 ± 71,3	1,000 <sup>†</sup>
37h	195,7 ± 50,4	193,2 ± 60,2	198,1 ± 43,2	1,000 <sup>†</sup>
38h	185,7 ± 65,9	154,5 ± 44,6	201,3 ± 71,7	1,000 <sup>†</sup>
39h	165,8 ± 48,2	141,1 ± 23,6	183,1 ± 54,3	1,000 <sup>†</sup>
40h	181,2 ± 43,0	182,0 ± 55,7	180,8 ± 39,1	1,000 <sup>†</sup>
41h	177,2 ± 43,8	175,1 ± 50,1	178,8 ± 41,9	1,000 <sup>†</sup>
42h	171,4 ± 42,6	167,0 ± 53,3	174,5 ± 37,5	1,000 <sup>†</sup>
43h	147,6 ± 25,3	141,8 ± 29,0	151,8 ± 22,7	1,000 <sup>†</sup>
44h	158,1 ± 34,7	161,6 ± 52,6	155,3 ± 13,1	1,000 <sup>†</sup>
45h	171,1 ± 76,0	203,3 ± 105,5	147,0 ± 35,0	0,857 <sup>†</sup>
47h	152,5 ± 62,7	157,3 ± 83,4	148,2 ± 40,3	1,000 <sup>†</sup>
48h	156,0 ± 58,7	153,0 ± 60,7	157,6 ± 59,4	1,000 <sup>†</sup>

Nota: Dados apresentados em média ± DP. <sup>†</sup> ANOVA.

Abreviações: Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; DP, Desvio Padrão.

### 5.5.4 Tempo de ventilação mecânica

O tempo médio de necessidade de ventilação mecânica após o transplante entre os receptores incluídos no estudo foi de 17,8 ( $\pm 12,9$ h). Observou-se que o tempo médio de ventilação mecânica foi discretamente superior entre receptores alocados ao grupo CGI (19,6  $\pm 14,7$ h) comparado aos do grupo CGP (16,2  $\pm 11,3$ h;  $P=0,884$ ) (Tabela 5.6).

### 5.5.5 Tempo de estadia em UTI e estadia hospitalar pós-operatória

Demonstrou-se tendência de menor mediana de tempo de internação pós-operatória em UTI entre receptores alocados no grupo CGI (8,0 [4,0-13,5 dias]) em comparação com aqueles alocados no grupo CGP (11,0 [7,0-15,0 dias];  $P=0,097$ ).

Nota-se que o tempo médio de internação hospitalar pós-operatória, que compreendeu o período de internação pós-operatório independente da unidade (isto é, UTI ou enfermaria cirúrgica), foi significativamente inferior em aproximadamente seis dias entre receptores alocados no grupo CGI (13,1 [ $\pm 5,5$  dias]), em comparação com aqueles no grupo CGP (19,3 [ $\pm 12,1$  dias];  $P=0,043$ ).

Ademais, investigou-se possível efeito de confusão da variável ISC sobre o tempo médio de internação pós-operatória. Verificou-se que, apesar de a média do tempo de internação pós-operatória ser inferior entre receptores alocados no grupo CGI que desenvolveram ISC (15,0  $\pm 1,0$  dias) em comparação com aqueles alocados no CGP que também desenvolveram ISC (30,8  $\pm 19,9$  dias), não houve diferença estatística significativa ( $P=0,150$ ) (Tabela 5.6).

### 5.5.6 Óbito

Sete dos 41 (17,1%) receptores de transplante de fígado faleceram por qualquer causa na vigência de 90 dias após a realização do procedimento. As causas primárias de óbito foram: choque séptico (4/7; 57,1%), choque hemorrágico (1/7; 14,3%), disfunção primária do aloenxerto e acidente vascular encefálico isquêmico (1/7; 14,3%). Faleceram quatro (20,0%) receptores alocados ao CGI e três (14,3%) receptores alocados ao CGP, com ausência de diferença estatística significativa entre grupos (RR 1,40; IC 95% 0,35-5,48;  $P=0,697$ ) (Tabela 5.6).

Sugere-se que não há associação entre o acometimento por ISC em qualquer topografia (incisional superficial, incisional profunda ou em órgão/cavidade) e a ocorrência de óbito por qualquer causa até 90 dias após o transplante. De oito receptores que desenvolveram ISC (em



*Ramon Antônio Oliveira*

qualquer topografia), três (37,1%) faleceram; de 33 receptores que não desenvolveram ISC (em qualquer topografia), quatro (12,1%) faleceram (RR 3,09; IC 95% 0,85-11,15; P=0,08).

Contudo, verificou-se associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de ISC incisional profunda ou em órgão/cavidade e a ocorrência de óbito por qualquer causa até 90 dias após o transplante. De cinco receptores que desenvolveram ISC incisional profunda ou em órgão/cavidade, três (60,0%) faleceram; dos 33 receptores que não desenvolveram ISC, quatro (12,2%) faleceram (RR 4,95; IC 95% 1,54-15,86; P=0,007).

**Tabela 5.6** - Desfechos pós-operatórios de receptores de transplante de fígado, de acordo com o grupo de alocação. São Paulo, 2020.

Variáveis	Todos os receptores (n= 41)	CGI (n=20)	CGP (n=21)	P
Receptores que desenvolveram ISC	8 (19,5)	3 (15,0)	5 (23,8)	0,695 <sup>†</sup>
ISC segundo a classificação topográfica				
Incisional superficial	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (60,0)	
Incisional profunda	3 (37,5)	2 (66,7)	1 (20,0)	0,357 <sup>†</sup>
Órgão/cavidade	2 (25,0)	1 (33,3)	1 (20,0)	
Glicemia média entre 0-24h após o transplante de fígado, mg/dL	188,7 ± 58,2	145,0 ± 20,7	230,2 ± 51,5	0,001 <sup>‡</sup>
Glicemia média entre 25-48h após o transplante de fígado, mg/dL	168,0 ± 38,6	165,2 ± 47,1	170,6 ± 30,0	0,666 <sup>‡</sup>
Hipoglicemia entre 0-24h após o transplante de fígado	5 (12,2)	2 (10,0)	3 (14,3)	1,000 <sup>†</sup>
Hipoglicemia entre 25-48h após o transplante de fígado	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (4,8)	1,000 <sup>†</sup>
Hipoglicemia severa entre 0-24h após o transplante de fígado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Hipoglicemia severa entre 25-48h após o transplante de fígado	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Hiperglicemia entre 0-24h após o transplante de fígado	35 (85,4)	14 (70,0)	21 (100,0)	0,009 <sup>†</sup>
Hiperglicemia entre 25-48h após o transplante de fígado	27 (67,5)	9 (47,4)	18 (85,7)	0,001 <sup>†</sup>
Hiperglicemia severa entre 0-24 após o transplante de fígado	16 (39,0)	1 (5,0)	15 (71,4)	<0,001 <sup>†</sup>
Hiperglicemia severa entre 25-48h após o transplante de fígado	11 (27,5)	3 (15,8)	8 (38,1)	0,115 <sup>†</sup>
Tempo médio de ventilação mecânica, horas	17,8 ± 12,9	19,6 ± 14,7	16,2 ± 11,3	0,884 <sup>‡</sup>
Mediana do tempo de permanência pós-operatório em UTI, dias	10,0 (6,0-14,5)	8,0 (4,0-13,5)	11,0 (7,0-15,0)	0,097 <sup>§</sup>
Tempo médio de internação hospitalar pós-operatória, dias	16,3 ± 9,9	13,1 ± 5,5	19,3 ± 12,1	0,043 <sup>‡</sup>
Tempo médio de internação hospitalar pós-operatória entre receptores que desenvolveram ISC, dias	24,8 ± 17,1	15,0 ± 1,0	30,8 ± 19,9	0,150 <sup>‡</sup>
Ocorrência de óbito em até 90 dias após o transplante	7 (17,1)	4 (20,0)	3 (14,3)	0,697 <sup>‡</sup>

Nota: Dados apresentados em média ± DP, Mediana (Intervalo Interquartil) ou n (%).

<sup>†</sup>Teste Exato de Fisher; <sup>‡</sup>Teste t de Student; <sup>§</sup>Teste Mann-Whitney.

Abreviações: Controle glicêmico intensivo; CGP, Controle glicêmico padrão; h, hora; ISC, Infecção do Sítio Cirúrgico; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

# 6.DISSCUSSÃO

---

## 6 DISCUSSÃO

Verificou-se, neste estudo, taxas de acometimento por ISC semelhantes entre os CGI e CGP. No entanto, observou-se entre receptores submetidos ao CGI, comparativamente àqueles alocados no CGP, médias glicêmicas inferiores, menor ocorrência de hiperglicemia e hiperglicemia severa durante o CGI, tendência de menor tempo de internação em UTI, assim como aproximadamente seis dias de abreviação no tempo de internação hospitalar pós-operatória sem aumento do risco de hipoglicemia e hipoglicemia severa.

Sublinha-se o pequeno número de estudos semelhantes disponíveis na literatura científica, isto é, que abordem estratégias de controle glicêmico entre receptores de transplante de fígado com vistas à prevenção de ISC. No ECCR conduzido por Wallia et al.,<sup>(39)</sup> não foi detectada redução nos casos de ISC entre receptores de transplante de fígado ou fígado-rim, alocados no grupo CGI pós-operatório (<140 mg/dL), comparativamente àqueles alocados no grupo de CGP (<180 mg/dL), 4,8 vs. 1,2%, respectivamente (RR 4,0; IC 95% 0,45-35,02; P=0,210). De forma semelhante, Kumar et al.<sup>(42)</sup> randomizaram 100 receptores de transplante de fígado vivos, nos grupos CGI intraoperatório (80-120 mg/dL), em comparação ao controle glicêmico intraoperatório padrão (180-200 mg/dL), e também não encontraram diferenças estatísticas significativas na incidência de ISC, 18,0% vs. 14,0%, respectivamente (RR 1,28; IC 95% 0,51-3,18; P=0,585). Aspecto que merece destaque entre estes estudos<sup>(39, 42)</sup> é que a análise dos casos de ISC não utilizou uma definição internacionalmente aceita, como a proposta pelo CDC.<sup>(63)</sup> Além disso, os procedimentos para o cegamento da alocação entre grupos e dos participantes não foram reportados.<sup>(39, 42)</sup> Enfatiza-se, portanto, que esses resultados devem ser interpretados cautelosamente devido a potenciais falhas metodológicas.

Entretanto, em estudos conduzidos entre pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos de grande porte, observam-se benefícios do controle glicêmico intensivo em relação a complicações pós-operatórias, entre elas, as ISC. Os resultados de um ECCR que incluiu 502 pacientes submetidos a procedimentos hepatobiliares e pancreáticos, alocados no grupo controle glicêmico intensivo pós-operatório, por meio de um sistema eletrônico de aferição e administração de insulina (meta de controle glicêmico de 79 a 110 mg/dL), ou ao grupo de controle glicêmico intermediário pós-operatório (meta de controle glicêmico de 139 a 180 mg/dL), evidenciaram menor incidência de ISC entre pacientes alocados ao grupo controle intensivo (4,1%) em comparação àqueles alocados no grupo controle intermediário (9,8%) (P=0,028).<sup>(48)</sup>

Além disso, um ECCR no qual 302 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca foram alocados no grupo controle glicêmico intensivo (meta de controle glicêmico de 100 a 140 mg/dL) ou no grupo de controle glicêmico conservador (meta de controle glicêmico de 141 a 180 mg/dL) apontou ausência de diferenças significativas na ocorrência no desfecho composto que incluiu ISC, pneumonia, insuficiência renal aguda, eventos cardiovasculares maiores e óbito. Contudo, a taxa de complicações pós-operatórias, ou seja, do desfecho composto, no subgrupo de pacientes não diabéticos, foi significativamente inferior entre pacientes alocados ao grupo de controle glicêmico intensivo comparado àqueles submetidos ao controle glicêmico conservador (34,0% vs. 55,0%, respectivamente) ( $P=0,008$ ).<sup>(73)</sup>

Contudo, uma característica dos estudos disponíveis na literatura científica que torna complexa a realização de comparações é a ausência de definições de controle glicêmico intensivo/estrito e convencional/intermediário padronizadas. Berghe et al.<sup>(74)</sup> randomizaram 1.548 pacientes cirúrgicos em dois grupos: o primeiro recebeu controle glicêmico intensivo (meta 80-110 mg/dL) e o segundo foi submetido ao controle glicêmico convencional (meta 180-200 mg/dL), no período pós-operatório. No ECCR conduzido por Okabayashi et al.,<sup>(48)</sup> 502 pacientes submetidos a procedimentos hepatobiliares e pancreáticos foram alocados em grupo de controle glicêmico intensivo (meta 79-100 mg/dL) ou controle glicêmico intermediário (meta 139-180 mg/dL). Por fim, no estudo NICE-SUGAR,<sup>(12)</sup> foram randomizados 6.104 pacientes clínicos e cirúrgicos nos grupos controle glicêmico estrito (meta 81-108 mg/dL) ou controle glicêmico convencional (meta  $\leq 180$  mg/dL).

Além das divergências encontradas nos estudos citados em relação ao estabelecimento de metas glicêmicas a serem atingidas no perioperatório, inconsistências também são encontradas em recomendações clássicas destinadas à prevenção de ISC. A versão atualizada do *The Surgical Care Improvement Project* recomenda a manutenção da glicemia em níveis inferiores a 180 mg/dL no período pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>(75)</sup> A WHO recomenda a implementação de medidas de controle glicêmico como estratégia para prevenção de ISC; no entanto, decidiu não apontar um nível ótimo a ser adotado em razão da ausência de evidências científicas suficientes. Em 2016, o CDC<sup>(14)</sup> manteve a recomendação da adoção de medidas de controle glicêmico com meta inferior a 200 mg/dL.

Ademais, após a publicação das recomendações do CDC para prevenção de ISC, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise que incluiu 2.836 pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares, neurológicas, gastrectomias e hepatobiliares, exceto transplantes, alocados a grupos de controle glicêmico intensivo (metas variaram entre 80 e 130 mg/dL) ou a grupos de controle glicêmico convencional (metas variaram entre 80 e 220 mg/dL) no

perioperatório. Os resultados apontaram benefício do emprego do controle glicêmico intensivo em comparação ao controle convencional. Detectou-se redução de aproximadamente 57% na chance de acometimento por ISC entre pacientes submetidos ao controle glicêmico intensivo, em comparação àqueles submetidos ao controle glicêmico convencional (OR 0,43; IC 95% 0,29-0,64;  $P < 0,001$ ).<sup>(76)</sup>

Assim, sugere-se que os benefícios do controle glicêmico intensivo estejam relacionados ao fato de que altos níveis de glicose plasmática causam danos às atividades das células brancas, como redução da adesão, quimiotaxia, fagocitose e formação de superóxido. Além disso, pode haver apoptose de linfócitos combinada à supressão das atividades das células T, além da atenuação das atividades das imunoglobulinas como consequência da glicosilação.<sup>(77, 78)</sup>

Assim sendo, o estabelecimento de níveis glicêmicos adequados para o controle glicêmico de receptores de transplante de fígado é indispensável. Verifica-se por meio de resultados de diversos estudos anteriores que níveis glicêmicos menos elevados, ou seja, entre 130 e 150 mg/dL, estão associados a desfechos positivos, por exemplo, redução do risco de rejeição do aloenxerto em aproximadamente nove vezes,<sup>(41)</sup> redução das taxas de mortalidade<sup>(34)</sup> e redução do risco de infecções.<sup>(38, 39)</sup> Ressalta-se, conquanto, que a ocorrência de hipoglicemia e hiperglicemia está associada à elevação do risco de óbito entre pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, por exemplo.<sup>(79, 80)</sup>

As médias glicêmicas neste estudo foram significativamente inferiores no período em que os receptores estavam sob o controle glicêmico intensivo. Wallia et al.<sup>(39)</sup> também apontaram médias glicêmicas significativamente inferiores entre receptores submetidos ao controle glicêmico intensivo (151,4 mg/dL) comparativamente àqueles submetidos ao controle padrão (172,6 mg/dL) ( $P=0,001$ ), durante a aplicação do protocolo. De forma semelhante, verificou-se que o estudo conduzido por Finfer et al.,<sup>(12)</sup> em que foram randomizados 6.104 pacientes clínicos e cirúrgicos sob cuidados intensivos, exceto receptores de transplantes, ao grupo de controle glicêmico intensivo (meta 81-108 mg/dL) e controle convencional (meta  $\leq 180$  mg/dL), obteve médias glicêmicas inferiores entre pacientes alocados ao grupo controle intensivo (118,0 mg/dL) comparativamente ao controle convencional (145,0 mg/dL) ( $P < 0,001$ ).

Neste estudo, os níveis glicêmicos atingidos não foram suficientemente baixos para aumentar o risco de hipoglicemia. Notou-se também menor frequência de receptores alocados ao CGI que apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia no período inicial após o transplante (0-24h), assim como no período de seguimento (25-48h). Da mesma forma, nenhum receptor apresentou episódio de hipoglicemia severa. Contudo, na metanálise conduzida por

Oliveira et al.,<sup>(45)</sup> em que foram analisados 264 receptores de transplante de fígado, verificou-se que o risco de hipoglicemia foi significativamente superior entre aqueles submetidos ao controle glicêmico intensivo perioperatório em comparação àqueles submetidos ao controle convencional (RR 2,34; IC 95% 1,40-3,92). No mesmo sentido, verifica-se que, desde a realização do estudo conduzido por Berghe et al.<sup>(74)</sup> no ano de 2001, em que 1.548 pacientes cirúrgicos, sob cuidados críticos, foram randomizados ao grupo controle glicêmico intensivo (meta 80-110 mg/dL) ou controle glicêmico convencional (meta 180-200 mg/dL), o risco de hipoglicemia severa é superior entre pacientes alocados no grupo controle glicêmico intensivo do que entre pacientes alocados no grupo controle convencional (RR 6,5; IC 95% 2,8-15,6; P<0,001). Apesar do maior risco de hipoglicemia detectado, verificou-se que a taxa de óbito, na vigência da internação em UTI, entre pacientes alocados no grupo controle intensivo (35/765; 4,6%) foi significativamente inferior àquela observada entre pacientes alocados no grupo controle convencional (63/783; 8,0%) (P=0,04).<sup>(74)</sup>

Ademais, os resultados do estudo NICE-SUGAR<sup>(12)</sup> apontaram que a chance de hipoglicemia severa foi aproximadamente 15 vezes superior, entre pacientes alocados ao grupo de controle intensivo, em comparação àquela observada entre pacientes que receberam o controle glicêmico convencional (OR 14,7; IC 95% 9,0-25,9; P<0,001). Contudo, diferentemente do estudo conduzido por Beghe et al., esses resultados apontaram que a chance de ocorrência de óbito no 90º dia após a internação foi significativamente maior entre pacientes alocados no grupo controle intensivo, quando comparados aos alocados no grupo controle convencional (OR 1,14; IC 95% 1,02-1,28; P=0,02). O mesmo pode ser observado no estudo realizado em 2009 por Preiser et al.,<sup>(50)</sup> no qual 1.078 pacientes clínicos ou cirúrgicos foram randomizados no grupo controle glicêmico intensivo (meta 80-110 mg/dL) ou no grupo controle padrão (meta 140-180 mg/dL), que foi interrompido prematuramente em virtude da ausência de benefício, ou seja, de redução significativa no desfecho primário (ocorrência de óbitos de 17,2% no grupo controle intensivo e 15,3% no controle padrão, P=0,410). Soma-se a isso que o risco de hipoglicemia foi significativamente superior entre receptores alocados no grupo controle intensivo em comparação àqueles alocados no grupo controle padrão (RR 3,42; IC 95% 1,86-6,28; P=0,001).

Os resultados deste estudo apontaram que receptores alocados no grupo CGI apresentaram risco significativamente menor de desenvolvimento de hiperglicemia ou hiperglicemia severa nas 24 horas iniciais após a realização do transplante durante a implementação do controle intensivo. Além disso, o risco de desenvolvimento de hiperglicemia persistiu menor no período de seguimento (25-48h) entre receptores submetidos ao CGI.

As repercussões da hiperglicemia entre receptores de transplante de fígado podem variar. A coorte publicada no ano de 2007 por Ammori et al.,<sup>(34)</sup> que acompanhou 184 receptores de transplante de fígado e comparou receptores submetidos ao controle intensivo glicêmico intraoperatório (meta <150 mg/dL) ou controle padrão (meta  $\geq$ 150 mg/dL), apontou que aqueles submetidos ao controle glicêmico intensivo apresentaram médias glicêmicas inferiores em comparação àqueles submetidos ao controle padrão (135,0 vs. 183,0 mg/dL;  $P<0,01$ ). Ademais, verificou-se que a taxa de sobrevida entre receptores que receberam o controle intensivo foi de 91,2% ao final de um ano após o transplante, comparativamente a 78,1% entre aqueles que receberam o controle padrão ( $P=0,05$ ).

O estudo de coorte conduzido por Wallia et al.<sup>(41)</sup> investigou 144 receptores de transplante de fígado e fígado-rim, classificando-os em dois grupos: aqueles que apresentaram média de glicemia capilar inferior a 200 mg/dL e aqueles que apresentaram médias iguais ou superiores a 200 mg/dL no pós-operatório. Assim, detectou que receptores cujas médias de glicemia estiveram abaixo de 200 mg/dL apresentaram menor chance de rejeição do aloenxerto em comparação àqueles cujas médias foram  $\geq$ 200 mg/dL (OR 0,055; IC 95% 0,015-0,200;  $P<0,001$ ).

Ademais, nesta investigação, verificou-se que o tempo de ventilação mecânica foi semelhante entre os grupos. Contudo, os resultados apresentados no estudo anterior apontaram que, em pacientes cujas médias glicêmicas foram iguais ou superiores a 200 mg/dL, houve significativamente maior chance de prolongamento da ventilação mecânica em comparação àqueles cuja média de glicemia foi inferior a 200 mg/dL (OR 4,30; IC 95% 1,28-14,38;  $P=0,018$ ).<sup>(41)</sup>

No presente estudo, receptores alocados no grupo CGI apresentaram tendência de permanecer menor tempo em UTI e menor tempo de internação pós-operatória, isto é, seis dias a menos que aqueles submetidos ao CGP. Este aspecto diverge daqueles encontrados em dois ECCR realizados anteriormente, os quais compararam diferentes protocolos de controle glicêmico. Wallia et al.<sup>(39)</sup> detectaram que as médias de tempo de permanência hospitalar pós-operatória foram semelhantes, sendo de 9,9 dias entre receptores alocados ao grupo de controle intensivo e de 9,7 dias entre os do grupo controle padrão ( $P=0,92$ ). De forma semelhante, Kumar et al.<sup>(42)</sup> detectaram medianas equivalentes de tempo de hospitalização após o transplante entre receptores alocados ao grupo de controle glicêmico estrito e ao grupo controle padrão, a saber: 12,5 e 11,0 dias ( $P=0,384$ ).

Além disso, verifica-se que algumas investigações buscaram elucidar quais são os fatores associados ao tempo prolongado de internação entre receptores de transplante de fígado.



Notou-se que algumas variáveis relacionadas aos receptores, como idade, altos escores MELD, médias elevadas no tempo de espera em fila para realização do transplante, infecções bacterianas conhecidas no pré-operatório, hemorragia gastrointestinal, ocorrência de falência renal e rejeição do aloenxerto, além de fatores relacionados aos doadores, como altos índices no *Donor Risk Index*, tempo de isquemia fria prolongado e idade, estão associados ao prolongamento da estadia hospitalar pós-operatória entre receptores de transplante de fígado.<sup>(81-83)</sup> Não obstante, nenhum dos critérios elencados nas investigações anteriores apontou os níveis glicêmicos como potenciais preditores no prolongamento do período de hospitalização pós-operatória.

Destaca-se que pacientes expostos a períodos prolongados de internação estão mais suscetíveis à colonização pela microbiota hospitalar.<sup>(84, 85)</sup> A exposição prolongada a microrganismos endêmicos no ambiente hospitalar, bem como aqueles presentes nas mãos dos profissionais de saúde, pode submeter receptores de transplante de fígado a maior risco de IRAS.<sup>(86)</sup> Além da exacerbação nos riscos que resultam da elevação do tempo de permanência no pós-operatório, é necessário salientar que o transplante de fígado é um procedimento de alto custo. Os resultados de uma metanálise que incluiu 5.975 receptores de transplante de fígado estimaram custos variando de USD 145.277 a USD 181.598 nos EUA e de USD 85.514 a USD 121.582 nos demais países afiliados à Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. Portanto, é necessário que sejam empreendidos procedimentos seguros a fim de abreviar o período de hospitalização de receptores de transplante com vistas à redução dos custos associados.<sup>(87)</sup>

A ocorrência de óbito não esteve significativamente associada a nenhum dos protocolos de controle glicêmico nesta investigação. Esses resultados são semelhantes àqueles encontrados em uma metanálise que incluiu 264 receptores de transplante de fígado, pois apontou incertezas a respeito de potenciais benefícios do controle glicêmico intensivo sobre a ocorrência de óbito (RR 0,92; IC 95% 0,44-1,95).<sup>(45)</sup> Ademais, na metanálise realizada em 2018 por Fu et al.,<sup>(88)</sup> os desfechos de 17.582 pacientes clínicos e cirúrgicos foram analisados e verificou-se que não houve redução do risco de óbito no subgrupo de pacientes cirúrgicos sob cuidados críticos, independentemente do protocolo de controle glicêmico adotado (intensivo ou controle padrão) (RR 0,96; IC 95% 0,81-1,13; P=0,517). Contudo, uma metanálise recentemente publicada por Yao et al.,<sup>(89)</sup> que incluiu dados de 21.840 pacientes, demonstrou que, no subgrupo de pacientes cirúrgicos, sob cuidados críticos, houve menor risco de óbito entre aqueles submetidos a controle glicêmico intensivo em comparação ao controle usual (RR 0,83; IC 95% 0,70-0,99).

Neste estudo, a ocorrência de óbito esteve associada ao acometimento por ISC incisional profunda ou ISC em órgão/cavidade. Esse achado é consistente com o resultado da investigação conduzida por Hellinger et al.,<sup>(90)</sup> em que 370 receptores de transplante de fígado foram investigados, e observou que o risco de óbito no primeiro ano após a realização do transplante foi significativamente superior entre os acometidos por ISC órgão/espaco (RR 4,16; IC 95% 2,19-7,93;  $P < 0,001$ ). No mesmo sentido, estudo conduzido por Viehman et al.,<sup>(91)</sup> que analisou 331 receptores de transplante de fígado, notou que 15,1% (50/331) dos receptores desenvolveram ISC incisional profunda ou em órgão/cavidade. Verificou-se maior chance de óbito, em até 90 dias após a realização do transplante, entre aqueles acometidos por ISC incisional profunda ou em órgão/cavidade, quando comparados aos receptores não acometidos por ISC (OR 7,18; IC 95% 2,47-20,84;  $P < 0,001$ ).

Por fim, este estudo apresenta forças e limitações. Dentre as forças, destaca-se que este ECCR parece ser a primeira investigação que analisou os efeitos do controle glicêmico intensivo sobre a ocorrência de ISC, como desfecho primário, entre receptores de transplante de fígado. O estudo se beneficiou do emprego de uma definição internacionalmente aceita de ISC, assim como da avaliação do desfecho primário ter sido realizada por um Comitê de Adjudicação cegado.

Como principal limitação, enuncia-se não ter sido possível estender o período de coleta de dados a fim de atingir a amostra calculada *a priori*. A interrupção da coleta de dados foi recomendada pelo *Data Safety Monitoring Inboard*, uma vez que a análise interina dos dados apontou que seria necessário randomizar e alocar 600 receptores de transplante de fígado adicionais no estudo para que um possível benefício na prevenção de ISC fosse detectado no grupo CGI comparativamente ao CGP. Desse modo, dado que a investigação foi desenvolvida durante o curso de doutoramento do autor, a extensão do período de coleta de dados tornou-se inviável. No entanto, os resultados permanecem valiosos, pois podem contribuir para o ajuste das práticas clínicas e de controle glicêmico entre receptores de transplante de fígado, bem como contribuir para investigações futuras, entre elas, compor uma revisão sistemática com metanálise.

Ainda, tratando-se das limitações da investigação, o desfecho composto “ocorrência de ISC ou óbito por qualquer causa em até 90 dias após o transplante”, como declarado no protocolo de estudo, não foi reportado neste relatório. Isso decorreu da decisão do pesquisador de não incluir na análise um desfecho maior como óbito em uma análise que inclui o desfecho ISC incisional superficial, por se tratar de evento de menor gravidade. Adicionalmente, o desfecho composto não atingiu significância estatística.

Quanto às implicações para a assistência aos receptores de transplante de fígado, acredita-se que os resultados da presente investigação possam ser extrapolados para a prática clínica. Assim, os resultados desse ECCR apontaram que os benefícios do emprego de um protocolo estrito de controle glicêmico sobre a ocorrência de ISC são incertos. No entanto, os resultados do estudo apontaram que o controle glicêmico intensivo está associado a menor tempo de permanência pós-operatória, redução do risco de hiperglicemia sem aumento no risco de hipoglicemia e ou hipoglicemia severa. Assim, considerando os resultados, o pesquisador cautelosamente sugere o emprego do protocolo de controle glicêmico intensivo a fim de reduzir o tempo de estadia pós-operatória e de outras potenciais complicações decorrentes da hiperglicemia, mas não como uma estratégia para a prevenção de ISC entre receptores de transplante de fígado.

Os resultados da investigação apontaram uma tendência na direção da redução do risco de ISC entre receptores alocados no grupo CGI. Assim, como este estudo não atingiu o recrutamento completo apontado pelo cálculo amostral, sugere-se a realização de amplos ECCR a fim de determinar os efeitos do controle glicêmico intensivo em comparação ao controle glicêmico padrão entre receptores de transplante de fígado, tomando a ISC como o desfecho primário. Ademais, novos ECCR devem seguir as diretrizes provenientes do CONSORT<sup>(54)</sup> e empregar uma definição amplamente aceita de ISC, como a recomendada pelo CDC.<sup>(63)</sup>

Este estudo foi realizado em um único centro transplantador em um país em desenvolvimento. Portanto, será valioso verificar se os resultados deste estudo serão corroborados por novas investigações multicêntricas em diferentes países.

## 7. CONCLUSÃO

---

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo apontaram taxas de ISC entre receptores de transplante de fígado, submetidos ao CGI e ao CGP, semelhantes. A ocorrência de ISC incisional profunda ou em órgão/cavidade elevou o risco de óbito por qualquer causa em aproximadamente cinco vezes, em até 90 dias da realização do transplante. O grupo de alocação não esteve associado à ocorrência de óbito por qualquer causa nos 90 dias iniciais após a realização do transplante de fígado.

Ademais, verificou-se que receptores de transplante de fígado alocados no grupo CGI apresentaram menores médias de glicemia nas primeiras 24 horas após o transplante, menor incidência de episódios de hiperglicemia nas primeiras 24 horas após o transplante e no período de seguimento, em comparação ao CGP. Destaca-se, ainda, que o risco de hipoglicemia e de hipoglicemia severa não se apresentou aumentado no CGI.

Observou-se correlação significativa entre grupo e alocação e o tempo médio de internação hospitalar pós-operatório. Receptores alocados no grupo CGI apresentaram menor média, em aproximadamente seis dias, no tempo de internação hospitalar pós-operatória.

Não foram detectadas diferenças nos tempos médios de ventilação mecânica pós-operatória e tempo de internação pós-operatório em UTI entre os grupos, embora tenha ocorrido uma tendência de menores medianas.

## 8.REFERÊNCIAS

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Neuberger JM. Liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(2):277-89.
2. Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog Transplant*. 2013;23(4):319-28.
3. Suddarth DS, editor. *Tratado de Enfermagem Médico-cirúrgica*. 12th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
4. Cupples SA, Lerret S, McCalmont V, Ohler L, editors. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. United States of America: Wolters Kluwer; 2016.
5. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37(9):4097-9.
6. Rubin RH. The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management. *Curr Clin Top Infect Dis* [Internet]. 2002 [cited 2020 May 30]; 22:125-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520651>.
7. Xu L, Xu MQ, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland china. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 30]; 59(114):481-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940379>.
8. World Health Organization. *Global guidelines on the prevention of surgical site infection*. Geneva: 2016.
9. Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Risk factors for development of surgical site infections among liver transplantation recipients: An integrative literature review. *Am J Infect Control* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 6]; 46(1):88-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689978/>
10. Oliveira RA. *Fatores de risco para infecção do sítio cirúrgico em transplante de fígado: coorte histórica [dissertação]*. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2016.
11. Oliveira RA, Mancero JMP, Faria DF, VB. P. A Retrospective Cohort Study of Risk Factors for Surgical Site Infection Following Liver Transplantation. *Progr Transplant* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 20]; 29(2):144-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845900>.
12. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 5]; 360(13):1283-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318384>

13. Park C. Predictive roles of intraoperative blood glucose for post-transplant outcomes in liver transplantation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [cited 2016 20 Ago]; 21(22):6835-41 pp. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26078559>
14. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 19]; 152(8):784-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467526>
15. European Centre for Disease Control and Prevention. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals - HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: 2017.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília – DF: 2017.
17. Smyth ET, McIlvenny G, Enstone JE, Emmerson AM, Humphreys H, Fitzpatrick F, et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: overview of the results. *J Hosp Infect* [Internet]. 2008 [cited 2017 11 Dec]; 69(3):230-48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550218>
18. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-prevalence survey of health-care associated infections. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 26]; 370:1198-208. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306801#t=article>.
19. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro ICDRS, Giamberardino HIG, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect* [Internet]. 2017 [cited 2017 11 Dec]; 96(2):139-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433398>
20. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transpl* [Internet]. 2011 [cited 2017 11 Dec]; 17(Suppl 3):S34-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748845>
21. Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brücker G. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect* [Internet]. 2001 [cited 2017 12 Dec]; 48(4):267-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11461127>
22. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect* [Internet]. 2017 [cited 2017 12 Dec]; 96(1):1-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410761>
23. Garcia-Prado H, Cordeiro E, Álamo JM, Gómes MÁ, Pascasio JM, Sánchez M, et al. Estudio descriptivo de las complicaciones infecciosas en 109 receptores de transplantes hepáticos consecutivos. *Enferm infecc microbiol clín* [Internet]. 2009 [cited 2017 Sep 09]; 27(4):199-205. Available from: <http://www.elsevier.es/en-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-estudio-descriptivo-las-complicaciones-infecciosas-S0213005X0800061X?redirectNew=true>.



24. Jenks PJ, Laurent M, McQuarry S, Watkins R. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *J Hosp Infect* [Internet]. 2014 [cited 2017 12 Dec]; 86(1):24-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268456>
25. National Institute of Health and Care Excellence - NICE. Surgical site infections: prevention and treatment. Londo, United Kingdom: 2008
26. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1999 [cited 2017 Jun 26]; 20(4):250-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219875>
27. Fry DE. Surgical site infections and the surgical care improvement project (SCIP): evolution of national quality measures. *Surg Infect (Larchmt)*[Internet]. 2008 [cited 2017 Jun 26];9(6):579-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19216670/>
28. Fry DE. Fifty ways to cause surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*[Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 25]; 12(6):497-500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142318>
29. May AK, Kauffmann RM, Collier BR. The place for glycemic control in the surgical patient. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 26]; 12(5):405-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22004441>
30. Young H, Bliss R, Carey JC, Price CS. Beyond core measures: identifying modifiable risk factors for prevention of surgical site infection after elective total abdominal hysterectomy. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2011 [cited 2017 Sep 26]; 12(6):491-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142313>
31. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama* [Internet]. 2003 [cited 2017 Nov 5]; 290(15):2041-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559958>
32. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio KM, Pyle A, Johnson SB, Meyer W, et al. Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *J Trauma* [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 5]; 63(6):1358-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212660>
33. Duncan AE. Hyperglycemia and Perioperative Glucose Management. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012 [cited 2017 Dec 14]; 18(38):6195-203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641560/>
34. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* [Internet]. 2007 [cited 2017 Oct 17]; 140(3):227-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509267>
35. Montañó CEB, Montoya JF, Londoño CA, Bayona KLP, Gutiérrez JCR, Restrepo JG, et al. Complications associated with hyperglycemia in liver transplant patients. *Rev*

- Gastroenterol Mex [Internet]. 2014 [cited 2017 Oct 4]; 79(3):180-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212956>
36. Keegan MT, Vrchota JM, Haala PM, Timm JV. Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2010 [cited 2017 Oct 17]; 42(7):2617-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832556>
37. Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 19]; 87(7):1031-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352123>
38. Wallia A, Parikh ND, O'Shea-Mahler E, Schmidt K, DeSantis AJ, Tian L, et al. Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. *Endocr Pract* [Internet]. 2011 [cited 2017 Oct 17]; 17(4):546-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324822>
39. Wallia A, Schmidt K, Oakes DJ, Pollack T, Welsh N, Kling-Colson S, et al. Glycemic Control Reduces Infections in Post-Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 17]; 102(2):451-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875061>
40. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Surgical site infections: prevention and treatment. London, United Kingdom: 2019.
41. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, et al. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation* [Internet]. 2010 [cited 2017 Oct 17]; 89(2):222-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20098286>
42. Kumar SS PS, Shanks A, Thompson A, Sonnenday CJ, Picton P. Intraoperative glycemic control in patients undergoing Orthotopic liver transplant: a single center prospective randomized study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18];20(1):3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901245/>
43. Kang RA, Han S, Lee KW, Kim GS, Choi SJ, Ko JS, et al. Portland Intensive Insulin Therapy During Living Donor Liver Transplantation: Association with Postreperfusion Hyperglycemia and Clinical Outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 18];8:16306. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214899/>
44. Soyama A, Kugiyama T, Hara T, Hidaka M, Hamada T, Okada S, et al. Efficacy of an artificial pancreas device for achieving tight perioperative glycemic control in living donor liver transplantation. *Artif Organs* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 18];43(3):270-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332505/>
45. Oliveira RA, Poveda VB, Tanner J. Perioperative intensive glycemic control for liver transplant recipients to prevent surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan. [cited 2020 Nov 15];e13390. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589805/>

46. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 [cited 2020 Nov 14];336(7650):924-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
47. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
48. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, et al. Intensive Versus Intermediate Glucose Control in Surgical Intensive Care Unit Patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 15];37(6):1516-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623024>
49. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, Guerrini A, Brechot N, Cinotti R, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 23];40(2):171-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24420499/>
50. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A Prospective Randomised Multi-Centre Controlled Trial on Tight Glucose Control by Intensive Insulin Therapy in Adult Intensive Care Units: The Glucontrol Study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 13];35(10):1738-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636533/>
51. Chant C, Mustard M, Thorpe KE, Friedrich JO. Nurse- vs nomogram-directed glucose control in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care* [Internet]. 2012 [cited 2017 Oct 04]; 21(4):270-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751370>
52. Cavalcanti AB, Silva E, Pereira AJ, Caldeira-Filho M, Almeida FP, Westphal GA, et al. A randomized controlled trial comparing a computer-assisted insulin infusion protocol with a strict and a conventional protocol for glucose control in critically ill patients. *J Crit Care* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 4]; 24(3):371-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592202>
53. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Procedure-associated Module: Surgical Site Infection. In: National Healthcare Safety Network Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: CDC; 2018.
54. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2010 [cited 2020 Sep 10];340:c332. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332509/>
55. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Artmed; 2014.
56. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Porto Alegre: Artmed; 2008.

---

Ramon Antônio Oliveira

57. Haynes RB, Sackett DL, Guayatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research. 3rd, ed. Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
58. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - São Paulo 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qisp.def>.
59. Hsaiky LM, Bajjoka IE, Patel D, Abouljoud MS. Postoperative use of intense insulin therapy in liver transplant recipients. In: Anais do American Transplant Congress – 2008; 2008 May 30-June 4, Toronto, Ontario, Canada. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159651/>
60. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* [Internet]. 2002 [cited 2018 Dec 16]; 359(9305):515-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853818>
61. Abbott. Abbott Precision Pro FreeStyle Precision Pro Blood Glucose and  $\beta$ -Ketone Monitoring System FPP01 Freestyle Precision Pro User Manual Abbott Diabetes Care. Witney, Oxon, UK: Abbott Diabetes Care Freestyle Precision Pro; 2019.
62. Brazg R, Hughes K, Martin P, Coard J, Toffaletti J, McDonnell E, et al. Clinical evaluation of the FreeStyle Precision Pro system. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013[cited 2020 Jul 10];421:243-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537735/>
63. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Procedure-associated Module: Surgical Site Infection. In: National Healthcare Safety Network Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: CDC; 2020.
64. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Procedure-associated Module: Surgical Site Infection. In: National Healthcare Safety Network Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: CDC; 2019.
65. American Diabetes Association ADA. 15 Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 10];42:S173-S181. Available from: [https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S173](https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S173)
66. Guatura GMGBS. Vigilância pós-alta em infecção de sítio cirúrgico: criação e validação de um instrumento [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.
67. National Institutes of Health - NIH. NIH Policy for data and safety monitoring. National Institutes of Health; 1998.
68. Holubkov R, Casper TC, Dean JM, Anand KJS, Zimmerman J, Meert KL, et al. The role of the Data and Safety Monitoring Board in a clinical trial: The CRISIS Study. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 24th]; 14(4):374-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648617/>
69. Manner H, Enderle MD, Pech O, May A, Plum N, Riemann JF, et al. Second-generation argon plasma coagulation: two-center experience with 600 patients. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 [cited 2017 Aug 10]; 23(6):872-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565020>

Ramon Antônio Oliveira

70. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012. Brasília-DF: Diário Oficial da União; 2012.
71. Noletto-Rosa T, Garrafa V. Bioética e Confidencialidade do Doador Cadáver em Transplantes Renais no Brasil. *Rev Latino-Am Bioética* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 6]; 11(2):98-105. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-47022011000200010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-47022011000200010)
72. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 22];95: 103208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078660/>
73. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 10];38(9):1665-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180108/>
74. Berghe Gvd, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2001[cited 2020 Oct 10];345(19):1359-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794168/>
75. Joint Comission International, JCI. SCIP: Manual for National Hospital Inpatient Quality Measures. 2014.
76. Vries FEE, Gans SL, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. Meta-analysis of lower perioperative blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. *Br J Surg* [Internet]. 2017 [cited 2020 October 24]; 104(2):e95-e105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901264/>
77. Sakowicz-Burkiewicz M, Kocbuch K, Grden M, Szutowicz A, Pawelczyk T. Diabetes-induced decrease of adenosine kinase expression impairs the proliferation potential of diabetic rat T lymphocytes. *Immunology* [Internet]. 2006 [cited 2020 Oct 2]; 118(3):402-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827901>
78. Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* [Internet]. 1990 [cited 2020 Oct 2]; 30(7):830-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2380999>
79. Johnston LE, Kirby JL, Downs EA, LaPar DJ, Ghanta RK, Ailawadi G, et al. Postoperative Hypoglycemia Is Associated With Worse Outcomes After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 20];103(2):526-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5762111/>
80. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Hafeez S, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018[cited 2020 Jun 10];32(3):305-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273446/>

81. Pan ET, Yoeli D, Galvan NTN, Kueht ML, Cotton RT, O'Mahony CA, et al. Cold Ischemia Time Is an Important Risk Factor for Post-Liver Transplant Prolonged Length of Stay. *Liver Transpl* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 20];24(6):762-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476693/>
82. Smith JO, Shiffman ML, Behnke M, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes. *Liver Transpl* [Internet]. 2009;15(3):273-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243008/>
83. Washburn WK, Meo NA, Halff GA, Roberts JP, Feng S. Factors Influencing Liver Transplant Length of Stay at Two Large-Volume Transplant Centers. *Liver Transpl* [Internet]. 2009;15(11):1570-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877222/>
84. Lax S, Smith D, Sangwan N, Handley K, Larsen P, Richardson M, et al. Colonization and Succession of Hospital-Associated Microbiota. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 10];9(391):eaah6500. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706123/>
85. Aardema H, Lisotto P, Kurilshikov A, Diepeveen JRJ, Friedrich AW, Sinha B, et al. Marked Changes in Gut Microbiota in Cardio-Surgical Intensive Care Patients: A Longitudinal Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2020 10 Oct];9:467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974539/>
86. Nilsson L, Risberg MB, Montgomery A, Sjö Dahl R, Schildmeijer K, Rutberg H. Preventable Adverse Events in Surgical Care in Sweden: A Nationwide Review of Patient Notes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 20];95(11):e3047. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986126/>
87. van der Hilst CS, Ijtsma AJC, Slooff MJH, Tenvergert EM. Cost of Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the United States With Other OECD Countries. *Med Care Res Rev* [Internet]. 2009 [cited 2020 Oct 20];66(1):3-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981263/>
88. Fu Y, Sun Y, Zhang J, Cheng Y. Intensive Glucose Control for Critically Ill Patients: An Updated Meta-Analysis. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 20];7(12):1288-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352416/>
89. Yao R-q, Ren C, Wu G-s, Zhu Y-b, Xia Z-f, Yao Y-m. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [cited Nov 1]; 16(9):1658-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097913/>
90. Hellinger WC, Crook JE, Heckman MG, Diehl NN, Shalev JA, Zubair AC, et al. Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation* [Internet]. 2009 [cited 2020 Nov 1]; 87(9):1387-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424041>
91. Viehman JA, Clancy CJ, Clarke L, Shields RK, Silveira FP, Kwak EJ, et al. Surgical Site Infections After Liver Transplantation: Emergence of Multidrug-Resistant Bacteria and

*Ramon Antônio Oliveira*

Implications for Prophylaxis and Treatment Strategies. *Transplantation* [Internet]. 2016[cited 2020 Oct 30];100(10):2107-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479167/>

# 9. APÊNDICES

---



## 9 APÊNDICES

### 9.1 APÊNDICE A: Dados do recrutamento

<b>1. Identificação:</b>	
1. Data: ____/____/____	2. N.º Prontuário do Paciente:
3. Nome do Paciente:	
4. Data de Nascimento: ____/____/____	5. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
6. Contatos telefônicos:	
7. Nome do principal acompanhante:	
<b>2. Critérios de inclusão:</b> (Qualquer resposta "Não" impedirá a participação no estudo)	
1. Será submetido a transplante de fígado com aloenxerto de doador falecido? 1. Sim 2. Não	
2. Idade igual ou superior a 18 anos? 1. Sim 2. Não	
<b>3. Critérios de exclusão:</b> (Qualquer resposta "Sim" impedirá a participação no estudo)	
1. Foi submetido a qualquer procedimento cirúrgico nos últimos 30 dias? 1. Sim 2. Não	
2. Foi submetido a transplante de fígado nos últimos 30 dias? 1. Sim 2. Não	
3. Será submetido a transplante de múltiplos órgãos? 1. Sim 2. Não	
<b>4. Consentimento em participar:</b> (Resposta "Não" impedirá a inclusão do paciente)	
1. O paciente aceitou participar da investigação? 1. Sim 2. Não	
2. Após os devidos procedimentos o paciente assinou o TCLE? 1. Sim 2. Não	
<b>N.B.:</b> Caso sejam atendidos os critérios de inclusão e exclusão a aleatorização se dará no pós-operatório imediato na vigência da leitura de pelo menos um valor glicêmico igual ou superior a 130 mg/dL.	

## 9.2 APÊNDICE B: Dados clínicos e histórico de saúde

1. Código do Receptor na Pesquisa: _____	
2. N.º Prontuário do Paciente: _____	
3. Nome do Paciente: _____	
4. Data de Nascimento: ____/____/____ 5. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino	
6. Data da Internação: ____/____/____	
7. Cor ou raça: 1. Branca 2. Morena 3. Parda 4. Negra 5. Amarela 6. Indígena	
8. Diagnóstico de doença hepática:	
1. Cirrose hepática alcoólica	9. Cirrose hepática por hepatite autoimune
2. Colangite esclerosante primária	10. Carcinoma hepatocelular
3. Cirrose hepática por vírus B	11. Cirrose hepática NASH
4. Cirrose hepática por vírus C	12. Hepatite aguda fulminante
5. Cirrose biliar primária	13. Cirrose hepática por vírus D
6. Cirrose hepática criptogênica	14. Doença de Wilson
7. Paramiloidose familiar	15. Síndrome de Budd-Chiari
8. Cirrose hepática por vírus B e C	16. Outro
9. Peso: _____ kg	10. Altura _____ cm
11. Tabagismo:	
1. Nunca fumou	
2. Ex-tabagista há _____ meses	
3. Tabagista atual _____ cigarros/dia.	
12. Etilismo:	
1. Nunca bebeu	
2. Ex-etilista há _____ meses	
3. Etilista atual há _____ meses	
13. Frequência do uso de álcool:	
1. Dias por semana que ingere álcool: _____ dias	
0. Não se aplica	
14. Tipo de bebida alcoólica e quantidade:	
1. Destilados, _____ dose(s).	
2. Fermentados, _____ taça(s)/lata(s)	
0. Não se aplica	
15. Possui diagnóstico médico de Diabetes Mellitus?	
1. Sim 2. Não	
16. Como é o tratamento para o Diabetes Mellitus?	
1. Apenas dieta	
2. Apenas hipoglicemiante oral	
3. Apenas insulina	
4. Insulina e hipoglicemiante oral	
0. Não se aplica	
17. Possui diagnóstico médico de Hipertensão Arterial Sistêmica?	
1. Sim 2. Não	
18. Possui diagnóstico médico de Dislipidemias?	
1. Sim 2. Não	

Ramon Antônio Oliveira

19. Histórico de uso de inibidores de bomba de prótons 1. Sim 2. Não		
20. Medicamento	18. Dose/dia	19. Tempo de uso em meses
1. Omeprazol		
2. Pantoprazol		
3. Lansoprazol		
4. Rabeprazol		
0. Não se aplica		
21. Participante com histórico prévio de cirurgias abdominais? 1. Sim 2. Não		
22. Se foi submetido a procedimento cirúrgico abdominal informe qual:		
23. Se foi submetido a procedimento cirúrgico abdominal informe quando (mês e ano):		
24. Descompensações da Cirrose Hepática:		
1. Ascite: 1. Sim 2. Não		
2. Paracentese 1. Sim 2. Não - Se sim, quando foi a última:		
3. Encefalopatia hepática 1. Sim 2. Não		
4. Peritonite bacteriana espontânea 1. Sim 2. Não		
5. Hemorragia digestiva alta 1. Sim 2. Não - Se sim, quando foi a última:		
6. Síndrome hepatorenal 1. Sim 2. Não		
7. Submetido a derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS) 1. Sim 2. Não		
8. Diagnóstico médico de trombose de veia porta? 1. Sim 2. Não		
25. Participante em tratamento hemodialítico? 1. Sim 2. Não		
26. Realizada transfusão de unidades de concentrado de hemácias nas últimas 24 horas prévias ao transplante? 1. Sim 2. Não		
27. Número concentrado de hemácias transfundidas nas últimas 24 horas prévias ao transplante. _____ unidade(s) 0. Não se aplica		
28. Realizada transfusão de unidades de plaquetas nas últimas 24 horas prévias ao transplante? 1. Sim 2. Não		
29. Número concentrado unidades plaquetas nas últimas 24 horas prévias ao transplante. _____ unidade(s) 0. Não se aplica		
30. Sorologia CMV: IgM: 1. Reagente 2. Não-reagente IgG: 1. Reagente 2. Não-reagente		
<b>N.B.:</b> Este questionário será aplicado uma única vez após o aceite em participar da pesquisa.		

### 9.3 APÊNDICE C: Dados do doador do aloenxerto<sup>1</sup>

1. Código do Receptor na Pesquisa: _____ Data: ____/____/____		
2. Iniciais do Doador: _____		
3. Data de Nascimento: ____/____/____ 4. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino		
5. Cor ou raça: 1. Branca 2. Morena 3. Parda 4. Negra 5. Amarela 6. Indígena		
6. Peso: _____ kg		7. Altura _____ cm
7. Histórico de Tabagismo: 1. Nunca fumou 2. Ex-tabagista 3. Tabagista atual NA. Não informado		
8. Histórico de Etilismo: 1. Nunca bebeu 2. Ex-etilista 3. Etilista atual há _____ anos NA. Não informado		
9. Histórico de uso de substâncias ilícitas 1. Sim 2. Não NA. Não informado		
10. Comorbidades: 1. Hipertensão arterial sistêmica 2. Diabetes Mellitus 3. Outro _____		
11. Diagnóstico de morte encefálica:		
12. Tempo de internação em unidade de terapia intensiva anteriores à captação: _____ dia(s)		
13. Solução utilizada para preservação do aloenxerto: 1. Celsior 2. IGL-1 3. Outra _____		
14. Tempo de isquemia fria do aloenxerto: _____ minutos		
15. Tempo de isquemia quente do aloenxerto: _____ minutos		
16. Peso do aloenxerto: _____ kg		
17. Emprego de antibióticos prévio à captação		
18. Medicamento	18. Dose/dia	19. Dias de uso
1.		
2.		
3.		
19. Resultado da hemocultura: 1. Negativo 2. Positivo Se positivo, descreva o Microrganismo e o perfil de resistência e sensibilidade		
20. Sorologia CMV: IgM: 1. Reagente 2. Não-reagente IgG: 1. Reagente 2. Não-reagente		
<sup>1</sup> Os dados serão obtidos por meio da consulta ao prontuário do receptor. <b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado uma única vez.		

## 9.4 APÊNDICE D: Dados dos períodos pré e intraoperatórios

1. Código do Receptor na Pesquisa: _____ Data: ____/____/____		
2. N.º do Prontuário: _____		
<b>Dados do Pré-operatório Imediato</b>		
3. Escore MELD-Na, não corrigido, imediatamente antes do transplante: _____		
4. Escore MELD-Na, corrigido, imediatamente antes do transplante: _____		
5. Realizado banho com clorexidina degermante? 1. Sim 2. Não		
6. Horário da realização do banho pré-operatório: ____ h ____ min.		
7. Início do jejum pré-operatório: ____ h ____ min.		
8. Internação em unidade de terapia intensiva antes do transplante? 1. Sim 2. Não		
9. Duração da internação em unidade de terapia intensiva antes do transplante: ____ dias.		
10. Classificação do estado físico pela ASA: 1. ASA I 2. ASA II 3. ASA III 4. ASA IV 5. ASA V		
11. Realizada tricotomia da pele? 1. Sim 2. Não		
12. Horário da realização da tricotomia da pele: 1. ____ h ____ min. 0. Não se aplica		
13. Antibioticoprofilaxia		
14. Medicamento	15. Dose (mg)	16. Horário (hh:mm)
1.		
2.		
3.		
4.		
Níveis séricos:		
17. Creatinina _____ mg/dL	23. HB _____	
18. Sódio _____ mEq/L	24. HT _____ %	
19. Albumina _____ g/dL	25. Uréia: _____	
20. Plaquetas _____ 10 <sup>3</sup> /uL	26. Bilirrubinas TOTAL	
21. Leucócitos _____ 10 <sup>3</sup> /uL	27. Bilirrubina Direta	
22. INR _____	28. Bilirrubina Indireta	
<b>Dados do Intraoperatório:</b> Data: ____/____/____		
1. Glicemia capilar imediatamente antes da anestesia: _____ mg/dL		
2. Solução empregada para antisepsia da pele: 1. Clorexidina ____% 2. PVPI __, __%		
3. Início da indução anestésica: ____ h ____ min.		
4. Incisão da pele: ____ h ____ min.		
5. Fechamento da cavidade: ____ h ____ min.		
6. Término do procedimento anestésico: ____ h ____ min.		
7. Débito de líquido ascítico: _____ ml.		
8. Peso do explante: _____ gr.		
9. Imunossupressor e dose na indução: _____ - _____ mg.		

Ramon Antônio Oliveira

10. Temperatura <b>timpânica</b> (°C) Imediatamente antes da indução anestésica							
Horário: _____ Temperatura: _____ ° C							
11. Temperatura <b>Central</b> - Cateter <b>Cateter Esofágico</b> (°C)							
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____
_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____	_____:	_____

12. Emprego de medicamentos vasopressores? 1. Sim 2. Não
13. Emprego de sistema de aquecimento por ar forçado? 1. Sim 2. Não
14. Concentrado de hemácias transfundidos em mL ( registrar o volume de cada bolsa):
15. Plaquetas transfundidas em mL ( registrar o volume de cada bolsa):
16. Plasma fresco congelado transfundidos em mL ( registrar o volume de cada bolsa)::
17. Volume de cristalóides administrados _____ ml
18. Realizado repique de antibioticoprofilaxia? 1. Sim 2. Não
19. Técnica utilizada para anastomose biliar: 1. Término-terminal contínuo posterior e separado anterior 2. Biliodigestiva em Y de Roux 3. Outra: _____
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado uma única vez.

## 9.5 APÊNDICE E: Dados da alocação

<b>Dados do Pós-operatório imediato</b>
1. Código do Receptor na Pesquisa: _____
2. N.º do Prontuário: _____
3. Data de admissão na UTI: ____/____/____
4. Horário da admissão na UTI: ____ h ____ min.
5. Glicemia capilar na admissão na UTI: _____ mg/dL
<b>Randomização</b>
4. Valor de glicemia capilar na randomização: _____ mg/dL
5. Alocado ao: 1. Controle Glicêmico Intensivo    2. Controle Glicêmico Conservador
6. Data da randomização: ____/____/____
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado uma única vez.

## 9.6 APÊNDICE F: Dados de glicemia e pós-operatórios

1. Código do Receptor na Pesquisa: _____					
2. N.º do Prontuário: _____					
3. Data: ____/____/____					
<b>Dados de glicemia capilar:</b>					
4. Grupo ao qual foi alocado: 1. Controle glicêmico intensivo    2. Controle glicêmico conservador					
Hora	Glicemia capilar	Insulina/h	Hora	Glicemia capilar	Insulina/h
1.ª hora			25.ª hora		
2.ª hora			26.ª hora		
3.ª hora			27.ª hora		
4.ª hora			28.ª hora		
5.ª hora			29.ª hora		
6.ª hora			30.ª hora		
7.ª hora			31.ª hora		
8.ª hora			32.ª hora		
9.ª hora			33.ª hora		
10.ª hora			34.ª hora		
11.ª hora			35.ª hora		
12.ª hora			36.ª hora		
13.ª hora			37.ª hora		
14.ª hora			38.ª hora		
15.ª hora			39.ª hora		
16.ª hora			40.ª hora		
17.ª hora			41.ª hora		
18.ª hora			42.ª hora		
19.ª hora			43.ª hora		
20.ª hora			44.ª hora		
21.ª hora			45.ª hora		
22.ª hora			46.ª hora		
23.ª hora			47.ª hora		
24.ª hora			48.ª hora		
<b>Introdução de dieta:</b>					
5. Data da Introdução de dieta: ____/____/____					
6. Horário da Introdução de dieta: ____ h: ____ min					
7. Tipo de dieta:					
1. Dieta líquida por via oral					
2. Dieta pastosa por via oral					
3. Dieta por cateter nasoentérico					
4. Dieta Parenteral Parcial					
5. Dieta Parenteral Total					
6. Outro _____					
8. Aceitou mais de 50% da dieta oferecida?					
1. Sim*    2. Não					
Se sim, interromper o controle glicêmico estrito.					
9. N.º de unidades de concentrado de hemácias transfundidos no POI: __ 0. Não se aplica					
10. N.º de unidades de plaquetas transfundidas no POI: __ 0. Não se aplica					
11. N.º de unidades de plasma fresco congelado transfundidos no POI: __ 0. Não se aplica					



Ramon Antônio Oliveira

12. Data da extubação: ____/____/____ 29. Horário da extubação: ____ h ____ min. 0. NA
13. Data da alta da UTI: ____/____/____ 0. Não se aplica
14. Data da alta hospitalar: ____/____/____ 0. Não se aplica
15. Reinternação em UTI: ____/____/____ 0. Não se aplica
16. Motivo: _____
17. Reabordagem cirúrgica nos primeiros 30 dias: 1. Sim 2. Não
18. Procedimento realizado na reabordagem cirúrgica: _____ 0.NA
19. Data do óbito: ____/____/____ 0. Não se aplica
20. Causa do óbito 1:
21. Causa do óbito 2:
23. Causa do óbito 3:
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado uma única vez.

### 9.7 APÊNDICE G: Dados de acompanhamento da terapêutica imunossupressora

<b>Dados do Acompanhamento da Terapêutica Imunossupressora</b>										
1. Código do Receptor na Pesquisa: _____										
2. N.º do Prontuário: _____										
3. Data: ____/____/____ 4. Número da avaliação: _____										
5. Grupo ao qual foi alocado: 1. Controle glicêmico intensivo 2. Controle glicêmico conservador										
6. Critérios clínicos diagnósticos para rejeição do aloenxerto:										
Dose/Dia	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Metilprednisolona (Solu-Medrol®)										
Micofenolato de Sódio (Mifortic®)										
Tacrolimo (Prograf®)										
Dose/Dia	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
Metilprednisolona (Solu-Medrol®)										
Micofenolato de Sódio (Mifortic®)										
Tacrolimo (Prograf®)										
Dose/Dia	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30
Metilprednisolona (Solu-Medrol®)										
Micofenolato de Sódio (Mifortic®)										
Tacrolimo (Prograf®)										
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado diariamente durante a internação hospitalar e a cada sete dias após a alta e até o 30º dia pós-transplante.										

### 9.8 APÊNDICE H: Dados de Acompanhamento da Terapêutica Antimicrobiana

Dados do Acompanhamento da Terapêutica Antimicrobiana										
1. Código do Receptor na Pesquisa: _____										
2. N.º do Prontuário: _____										
3. Data: ____/____/____ 4. Número da avaliação: _____										
5. Grupo ao qual foi alocado: 1. Controle glicêmico intensivo 2. Controle glicêmico conservador										
6. Critérios clínicos diagnósticos para rejeição do aloenxerto:										
Dose/Dia	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Dose/Dia	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
Dose/Dia	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado diariamente durante a internação hospitalar e a cada sete dias após a alta e até o 30º dia pós-transplante.										



Ramon Antônio Oliveira

<i>Enterobacter cloacae</i>								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
<i>Escherichia coli</i>								
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
<i>Pichia anomala</i>								
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>								
<i>Corinebacterium jeikeium</i>								
<i>Burkholderia cepacia</i>								
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado diariamente durante a internação hospitalar e a cada sete dias após a alta e até o 30º dia pós-transplante.								



Ramon Antônio Oliveira

Marcador/Dia	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28	D29	D30
AST										
ALT										
Fosfatase Alcalina										
Ureia										
Creatinina										
Bilirrubinas Totais										
Bilirrubina Direta										
Leucócitos										
Plaquetas										
HB										
HT										
INR										
Nível de Tacrolimus FK										

**N.B.:** Este instrumento de coleta dados será aplicado diariamente durante a internação hospitalar e a cada sete dias após a alta e até o 30º dia pós-transplante.

## 9.11 APÊNDICE K: Termo de Consetimento Livre e Esclarecido - TCLE

CAAE 80351717.7.0000.5392

Caro(a) Sr.(a),

Meu nome é Ramon Antônio Oliveira, sou enfermeiro e estudante da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Gostaria de convida-lo(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: "Controle glicêmico pós-operatório versus incidência de infecção do sítio cirúrgico entre receptores de transplante de fígado: ensaio clínico randomizado".

**Justificativa e objetivo:** A hiperglicemia (açúcar alto no sangue) é um importante fator de risco para o desenvolvimento infecção do sítio cirúrgico; que é uma das principais complicações entre pacientes submetidos a cirurgias; e este é o principal motivo que nos leva a estudá-la. O objetivo desta pesquisa é avaliar os efeitos de um protocolo estrito de controle glicêmico pós-operatório sobre a incidência de infecção do sítio cirúrgico entre receptores de transplante de fígado.

**Procedimentos:** O estudo ocorrerá da seguinte forma: caso o(a) senhor(a) apresente a glicemia (açúcar no sangue) maior que 130 mg/dL após o transplante, haverá um sorteio para participação em um dos dois grupos: o primeiro a glicemia (açúcar do sangue) será mantida em valores mais baixos (de 80 a 130 mg/dL) e a insulina será aplicada pela veia (intravenosa). No segundo grupo a glicemia (açúcar do sangue), será mantido em valores médios (130 a 180 mg/dL) como já é feito neste hospital há algum tempo e a insulina será aplicada no tecido subcutâneo (abdome). O senhor ou seu familiar poderá ser informado à qualquer momento a qual grupo pertencem. Assim, sua participação se dará em um dos dois grupos de controle glicêmico.

**Desconfortos, riscos e benefícios:** Algum desconforto por parte do paciente em relação ao pesquisador tomar conhecimento da situação clínica que gerou sua internação, poderá ocorrer. Os riscos envolvidos no estudo relacionam-se a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia (açúcar baixo no sangue), entretanto, o protocolo escolhido pelo pesquisador já foi testado anteriormente entre receptores de transplante de fígado e mostrou-se seguro. No entanto, o pesquisador compromete-se a manter o mais amplo e absoluto sigilo sobre a identidade dos indivíduos durante e após o término da pesquisa e também treinar a equipe de enfermagem para que identifique os sinais de hipoglicemia para que ações rápidas possam reverter esse evento. Não são esperados benefícios diretos para o participante individualmente, entretanto, os resultados deste estudo poderão contribuir para o estabelecimento de novos protocolos de manejo da glicemia entre receptores de transplante de fígado com o objetivo de reduzir infecções de sítio cirúrgico.

**Forma de acompanhamento e assistência:** Em relação à glicemia, a equipe de enfermagem do hospital realizará o controle a cada hora desde a admissão na UTI até que o(a) senhor(a) comece a se alimentar. Depois disso, caso necessário, a insulina será injetada pela via subcutânea (abdome) conforme a rotina do hospital. Além disso, durante a internação o pesquisador fará avaliações diárias da ferida operatória (local operado); se houver suspeita de infecção o pesquisador poderá tirar uma fotografia da ferida operatória e encaminhar algumas informações como presença de febre e coloração do líquido da ferida para uma equipe de médicos e enfermeiros que avaliarão se esses sinais são de infecção ou não. Após a alta, o pesquisador usará o momento da consulta com o cirurgião para avaliar a ferida operatória. Caso exista suspeita de infecção do sítio cirúrgico o pesquisador se compromete a comunicar a equipe de saúde imediatamente. No entanto, a decisão sobre o tratamento será de responsabilidade da equipe de profissionais de saúde do hospital.

---

Rubrica do participante/responsável legal:

Página

---

Rubrica do pesquisador:

1

---



Ramon Antônio Oliveira

**Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo:** O(a) senhor(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa a respeito de qualquer aspecto que desejar. O(a) senhor(a) é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade, perda de benefícios ou descontinuidade de sua assistência. O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será utilizado sem a sua permissão. O(a) senhor(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

**Assinaturas e garantia de recebimento de uma via do TCLE:** Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser rubricado pelo(a) senhor(a) e por mim, nas suas duas páginas e assinado nas duas vias. O(a) senhor(a) receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada e rubricada por mim (pesquisador).

**Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos:** A participação no estudo não acarretará custos para o(a) senhor(a) e caso haja o pesquisador acionará recursos próprios à compensação financeira. Caso a pesquisa lhe cause algum dano explicitado nos riscos ou ocorridos em razão de sua participação, seu direito de indenização será garantido.

**Acesso ao pesquisador responsável:** Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao pesquisador responsável pela investigação para esclarecimento de dúvidas. O principal pesquisador é Ramon Antônio Oliveira, que pode ser encontrado no endereço: Escola de Enfermagem da USP - Departamento de Enfermagem Médico-cirúrgica - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 – Cerqueira Cesar – São Paulo/SP CEP – 05403-000 Telefone: (11)3061-7544 ou 9041-11-98700-1434, e-mail: [ramon.oliveira@usp.br](mailto:ramon.oliveira@usp.br)

**Acesso ao Comitê de Ética em Pesquisa:** Caso o(a) senhor(a) tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Endereço - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - Cerqueira César - São Paulo/SP 05403-000. Telefone (11) 3061-8858. E-mail: [cepee@usp.br](mailto:cepee@usp.br)

**É atribuição do Comitê de Ética em Pesquisa:** Avaliar protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, com prioridade nos temas de relevância pública e de interesse estratégico da agenda de prioridades do Sistema Único de Saúde (SUS), com base nos indicadores epidemiológicos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise.

**Esta pesquisa atende todas as especificações da resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.**

Local e data \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_

Assinatura do participante/responsável legal:

Página

Assinatura do pesquisador:

2

# 10. ANEXOS

---

## 10 ANEXOS

## 10.1 ANEXO A - PROTOCOLO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA DE INSULINA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA\*

## PROTOCOLO PARA CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO EM UTI

Cole aqui a etiqueta de identificação do paciente

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Horário: \_\_\_:\_\_\_

- Esse protocolo aplica-se somente a pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado.
- Preparo: Diluir 100 unidades de insulina regular humana em 100 ml de solução de cloreto de sódio 0,45% (Despreze 50 mL da bolsa de Soro Fisiológico 0,9% - 100 mL e adicione 50 mL de água destilada).
- Validade da solução de insulina: 6 horas.
- Interrompa qualquer outra administração de insulina.
- **Realize o teste de glicemia capilar a cada hora.**
- A administração da solução de insulina deverá ocorrer em linha venosa exclusiva.
- Alvo de manutenção da glicemia capilar: **80 mg/dl a 130mg/dl.**

Coluna 1		Coluna 2		Coluna 3	
<b>Inicie por esta coluna</b>		a. Se o paciente não atingiu a meta de glicemia capilar entre 80 mg/dL e 130 mg/dL em duas horas após a administração de insulina de acordo com esta coluna e a glicemia capilar caiu menos que 50 mg/dL durante a segunda hora siga para a coluna 2.		a. Se o paciente não atingiu a meta de glicemia capilar entre 80 mg/dL e 130 mg/dL em duas horas após a administração de insulina de acordo com esta coluna entre em contato com o profissional médico para novas instruções.	
b. Se a solução de insulina foi suspensa, reinicie na coluna 1 quando a glicemia capilar for maior que 100 mg/dL.		b. Se glicemia capilar cair mais que 50 mg/dL retorne para a coluna anterior.		b. Se glicemia capilar cair mais que 50 mg/dL retorne para a coluna anterior.	
Glicemia capilar (mg/dl)	Taxa de infusão (ml/hora)	Glicemia capilar (mg/dl)	Taxa de infusão (ml/hora)	Glicemia capilar (mg/dl)	Taxa de infusão (ml/hora)
> 400	18	> 400	24	> 400	30
351 - 400	16	351 - 400	22	351 - 400	27
301 - 350	14	301 - 350	19	301 - 350	24
251 - 300	12	251 - 300	16	251 - 300	20
201 - 250	10	201 - 250	13	201 - 250	16
176 - 200	6	176 - 200	9	176 - 200	12
151 - 175	4	151 - 175	7	151 - 175	10
131 - 150	3	131 - 150	4	131 - 150	6
111 - 130	2	111 - 130	3	111 - 130	4
91 - 110	1	91 - 110	2	91 - 110	3
80 - 90	-	80 - 90	1	80 - 90	2
<b>Para glicemia capilar entre 60-79 mg/dL ou sintomas de hipoglicemia:</b> 1. Interrompa a administração de insulina; 2. Administre 25 ml de glicose 50% pela via IV; 3. Realize um novo teste de glicemia capilar em 15 minutos após o tratamento inicial; 4. Repita o tratamento e os testes de glicemia capilar a cada 15 minutos até que a glicemia do paciente seja igual ou superior a 80 mg/dL; 5. Continue a mensuração da glicemia capilar a cada hora; 6. Reinicie a administração de insulina pela via IV quando a glicemia capilar for igual ou superior a 100 mg/dL.					
<b>Para glicemia capilar menor que 60 mg/dL ou sintomas de hipoglicemia:</b> 1. Interrompa a administração de insulina; 2. Administre 40 ml de glicose 50% pela via IV; 3. Realize um novo teste de glicemia capilar em 15 minutos após o tratamento inicial; 4. Repita o tratamento e os testes de glicemia capilar a cada 15 minutos até que a glicemia do paciente seja igual ou superior a 80 mg/dL; 5. Continue a mensuração da glicemia capilar a cada hora; 6. Reinicie a administração de insulina pela via IV quando a glicemia capilar for igual ou superior a 100 mg/dL.					
<b>Interromper o uso desse protocolo: Após 24h do início do controle ou quando o paciente receber dieta por cateter nasoesofágico ou for capaz de ingerir pelo menos 50% da dieta oferecida.</b>					
<b>A seguir, iniciar o protocolo institucional de controle glicêmico.</b>					

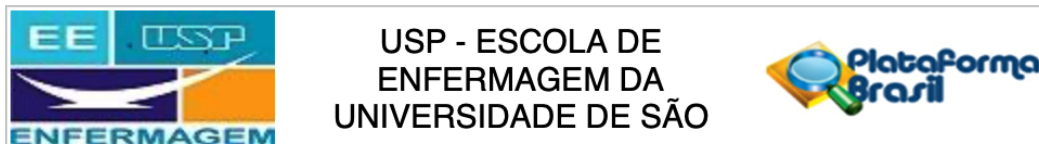
Assinatura e Carimbo do Médico

\*Fonte: Keegan MT, Vrchota JM, Haala PM, Timm JV. Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients. Transplant Proc [Internet]. 2010 [cited 2017 Oct 04th]; 42(7):[8 p.].

## 10.2 ANEXO B – INSTRUMENTO PARA VIGILÂNCIA TELEFÔNICA PÓS-ALTA

VIGILÂNCIA PÓS-ALTA PARA DETECÇÃO DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO				
PACIENTE/TELEFONE:				
DATA DA CIRURGIA:		DATA DA COLETA:		
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO:				
DEFINIÇÃO	PERGUNTAS	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Drenagem purulenta da incisão: presença de exsudato purulento.				
Há saída de líquido amarelo na ferida?				
Edema: acúmulo anormal de líquido nos espaços intercelulares ou em diferentes cavidades corporais				
A ferida cirúrgica está inchada?				
Dor: sensação desagradável, variável em intensidade e em extensão da localização, produzidas pela estimulação de terminação nervosa.				
A ferida cirúrgica está dolorida?				
Calor localizado: sensação de que um determinado local está extremamente aquecido.				
Você sente que a ferida cirúrgica está quente?				
Rubor: presença de aumento de vasodilatação sanguínea, favorecendo o aparecimento da “vermelhidão” no local.				
O local da ferida está avermelhado?				
Presença de sensibilidade aumentada: capacidade de sentir ou perceber impressões transmitidas por nervos aferentes.				
Você tem percebido a ferida cirúrgica mais sensível que no início do pós-operatório?				
Deiscência: separação natural que pode ocorrer entre órgãos e tecidos, na presença de um foco infeccioso.				
Há algum ponto que não está cicatrizando na ferida cirúrgica?				
Hipertermia: aumento exagerado da temperatura corporal (maior ou igual a 38°C).				
Você apresentou febre acima de 38°C nos últimos dias?				
Abscesso: presença de exsudato purulento delimitado a tecidos manipulados durante a cirurgia.				
Você sente um “volume” com presença de líquido ao toque sob a pele da ferida cirúrgica?				
Presença de drenagem de secreção purulenta por drenos: presença de exsudato purulento em dreno ou similar, proveniente de cavidade manipulada durante a cirurgia.				
Há pus no líquido do dreno?				
Observações, Outras informações relevantes:				
<b>N.B.:</b> Este instrumento de coleta dados será aplicado em dias alternados após a alta hospitalar até o 30º dia pós-transplante.				
Fonte: Guatura GMGBS, Poveda VB. Validação de Face e Conteúdo de um Instrumento de Vigilância Pós-Alta para Detecção de Infecção do Sítio Cirúrgico. [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2016.				

## 10.3 ANEXO C – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CONTROLE GLICÊMICO PÓS-OPERATÓRIO VS. INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO ENTRE RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Ramon Antônio Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80351717.7.0000.5392

**Instituição Proponente:** Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.444.780

#### Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa foi apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Trata-se da implementação de um protocolo estrito de controle glicêmico pós-operatório comparado a um protocolo institucional de controle glicêmico pós-operatório que poderá reduzir a incidência de infecção do sítio cirúrgico entre receptores adultos de transplante de fígado em um hospital geral terciário, filantrópico, prestador de serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS), situado no interior do Estado de São Paulo.

Este ensaio clínico randomizado, aberto, paralelo e de superioridade cujo desfecho primário é infecção do sítio cirúrgico em 30 dias após o transplante, tem no grupo tratamento aplicação do protocolo proposto por Keegan e Cols.(32) (2010) para receptores transplante de fígado e prevê meta de manutenção da glicemia capilar entre 80 e 130 mg/dL, por meio da administração intravenosa de insulina regular humana, em bomba de infusão contínua até o início da ingestão de quantidade superior a 50% de dieta líquida ou início de administração de dieta por sonda nasoentérica. O grupo controle será submetido ao protocolo institucional de controle glicêmico, com meta de manutenção da glicemia capilar entre 130 e 180 mg/dL, que consiste na mensuração da glicemia capilar a cada hora e a depender do resultado a administração de insulina regular humana, por via subcutânea,

**Endereço:** Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3061-8858

**E-mail:** cepee@usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.444.780

**Amostra:** 29 participantes por grupo

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, receptores de transplante de fígado cujo aloenxerto seja proveniente de doador falecido.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídos os receptores de transplante de fígado submetidos a procedimento cirúrgico, com ou sem implante de próteses, nos 30 dias anteriores à realização do transplante, pacientes submetidos ao retransplante no período de 30 dias após o primeiro e pacientes submetidos a múltiplos transplantes de órgãos.

**Metodologia de Análise de Dados:**

Será construído um banco de dados no software Microsoft Excel for Mac 2011. Posteriormente, os dados serão exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® para o Windows® versão 22.0

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL :** Avaliar o efeito de um protocolo estrito de controle glicêmico pós-operatório, comparativamente a um protocolo institucional, sobre a incidência de infecção do sítio cirúrgico, entre receptores de transplante de fígado.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** Comparar a ocorrência hipoglicemia entre os grupos (< 60 mg/dL); Comparar o tempo para obtenção da normoglicemia entre os grupos (> 250 mg/dL).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Descritos na Plataforma Brasil:

**Riscos:**

Algum desconforto por parte do paciente em relação ao pesquisador tomar conhecimento da situação clínica que gerou sua internação, poderá ocorrer. Os riscos envolvidos no estudo relacionam-se a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia (açúcar baixo no sangue), entretanto, o protocolo escolhido pelo pesquisador já foi testado anteriormente entre receptores de transplante de fígado e mostrou-se seguro. No entanto, o pesquisador compromete-se a manter o mais amplo e absoluto sigilo sobre a identidade dos indivíduos durante e após o término da pesquisa e também treinar a equipe de enfermagem para que identifique os sinais de hipoglicemia para que ações rápidas possam reverter esse evento

**Benefícios:**

Não são esperados benefícios diretos para o participante individualmente, entretanto, os

**Endereço:** Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3061-8858

**E-mail:** cepee@usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.444.780

resultados deste estudo poderão contribuir para o estabelecimento de novos protocolos de manejo da glicemia entre receptores de transplante de fígado com o objetivo de reduzir infecções de sítio cirúrgico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Relevância temática.

Coerência metodológica com o propósito do estudo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi apresentado TCLE em conformidade com as especificações da Resolução 466/12

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- Este CEP informa a necessidade de registro dos resultados parciais e finais na Plataforma Brasil;

- Esta aprovação não substitui a autorização da instituição coparticipante, antes do início da coleta de dados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1037383.pdf	25/11/2017 09:27:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/11/2017 09:26:55	Ramon Antônio Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INSTITUICAO.pdf	25/11/2017 09:26:32	Ramon Antônio Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CONTROLE_GLICEMICO_V_FINAL.docx	25/11/2017 09:25:52	Ramon Antônio Oliveira	Aceito

**Endereço:** Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-000

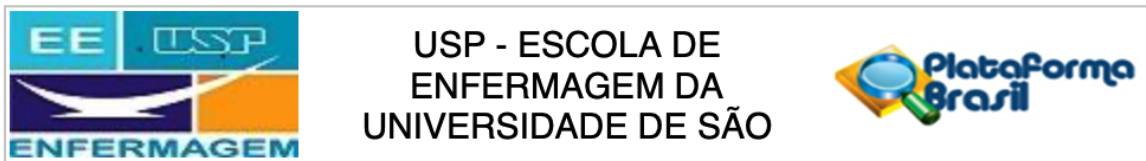
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3061-8858

**E-mail:** cepee@usp.br

Ramon Antônio Oliveira



Continuação do Parecer: 2.444.780

Folha de Rosto	FR_ECR.pdf	23/11/2017 13:02:42	Ramon Antônio Oliveira	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	20/11/2017 15:05:22	Ramon Antônio Oliveira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	20/11/2017 15:03:25	Ramon Antônio Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 18 de Dezembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Marcelo José dos Santos**  
**(Coordenador)**



## 10.4 ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO – CLINICALTRIALS.GOV

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

**ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt**  
Release Date: March 24, 2020

**ClinicalTrials.gov ID: NCT03474666**

### Study Identification

Unique Protocol ID: 80351717.7.0000.5392  
 Brief Title: Glycemic Control and Surgical Site Infection Incidence Among Liver Transplantation Recipients  
 Official Title: Postoperative Glycemic Control and the Surgical Site Infection Incidence Among Liver Transplantation Recipients: Randomized Clinical Trial  
 Secondary IDs: U1111-1210-2322 [Universal Trial Number - World Health Organization]

### Study Status

Record Verification: March 2020  
 Overall Status: Terminated [The data safety monitoring inboard recommended stopping the study.]  
 Study Start: March 11, 2018 [Actual]  
 Primary Completion: October 25, 2019 [Actual]  
 Study Completion: January 15, 2020 [Actual]

### Sponsor/Collaborators

Sponsor: Ramon Oliveira  
 Responsible Party: Sponsor-Investigator  
 Investigator: Ramon Oliveira [raoliveira]  
 Official Title: Ph.D Candidate at University of Sao Paulo School of Nursing  
 Affiliation: University of Sao Paulo  
 Collaborators:

### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No  
 U.S. FDA-regulated Device: No  
 U.S. FDA IND/IDE: No  
 Human Subjects Review: Board Status: Approved  
 Approval Number: 2.444.780  
 Board Name: Ethics Committee  
 Board Affiliation: School of Nursing University of Sao Paulo  
 Phone: +551130618858  
 Email: cepee@usp.br  
 Address:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - 2nd floor, room: 202  
Zip Code: 05403-000 - Cerqueira César - São Paulo - SP - Brazil.

Data Monitoring: No

FDA Regulated Intervention: No

## Study Description

**Brief Summary:** Context: The hyperglycemia is an important independent risk factor for the Surgical Site Infection (SSI) development among liver transplantation recipients. Objective: To evaluate the effects of an intensive postoperative protocol of blood glucose management on the surgical site infection incidence among liver transplantation recipients. Material and methods: It is an open-label clinical trial that will be randomized into 2 groups of blood glucose (BG) control: patients will undergo BG control regular in the facility chosen to research development (BG targeted 130-180 mg/dL) and the second one will undergo intensive BG control (BG targeted 80 - 130 mg/dL) until patients are eating at least 50% of a full liquid diet or receiving bolus tube feedings. A computer program will be employed to generate the randomized schedule that will be put into sequentially numbered opaque sealed envelopes by an external expert to research. A finger prick device will be used to measure the blood glucose. A blinded adjudication committee to analyse the primary endpoint SSI will adopt the SSI criteria given by the Centers for Disease Control and Prevention. The research proposal will be registered on ClinicalTrials.gov database. Central tendency and dispersion measures, Pearson's  $\chi^2$  test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney, Wilcoxon-Mann-Whitney and survival analysis by Kaplan-Meier estimated and Log-rank test will be used for data analyses. Expected outcomes: The results of the study should contribute to establishing better clinical practices on glycemic control in the liver transplantation recipient's postoperative period aiming to reduce SSI incidence and its associated morbidity and mortality.

**Detailed Description:** The Surgical Site Infections (SSI's) are the most frequent healthcare-associated infections and are an important infectious complication in the postoperative period among liver transplantation (LT) recipients. SSI incidence among LT recipients, whose allografts were from deceased donors, varied from 9.6% to 35.5% according to a recent literature review. In general surgical procedures, SSI increases the length of stay, morbidity and healthcare costs. Besides that, among LT recipients SSI can raise the risks of the allografts dysfunctions, acute rejections and as a consequence a reduction in the recipient's survival.

There are several risk factors for SSI among LT recipients. There is a relationship among supply sterilization quality, the characteristics of surgical procedure, the operation room environment as well as the allograft's and recipient's conditions and SSI occurrence. In regard to LT recipients, results from previous research highlighted hyperglycemia as an important independent predictor of SSI. Furthermore, regarding this population, it is known from observational studies that LT recipients affected by hyperglycemia are exposed, approximately, to three times the risk of SSI comparatively to LT recipients not exposed.

The concern about maintaining normoglycaemia in acute care facilities is not recent; several studies have been done including on clinical and surgical patients from some medical specialities showing the morbidity and mortality reduction throughout the adoption of strict glycaemic control protocols.

However, among critical surgical patients the LT recipients are highlighted; since they are exposed to impairment in blood glucose metabolism in the perioperative period as a consequence of an intraoperative acute stress state,

blood loss and transfusions, the reperfusion phase, use of glucocorticoids and catecholamines.

Results from previous studies pointed the hyperglycaemia among LT recipient as a frequent complication, 94% of them presented it at least once in the transplantation's postoperative period.

The high blood glucose levels can produce electrolyte and acid-base disturbances besides altered plasmatic distribution of sodium. There are impairments to the white blood cells activities, such as reduction in the adherence, chemotaxis, phagocytosis and superoxide formation. Lymphocytes apoptosis combined with T-cell activities suppression besides attenuation of immunoglobulin's work as a consequence of glycosylation.

In spite of evidence from laboratory studies that indicate remarkable impairments caused by hyperglycemia in immune model animals immunologic system, uncertainties remain to evaluate the glycaemic control as a strategy for SSI prevention. Analysing the guidelines to prevent SSI published by World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (United States of America), National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom), Society for Healthcare Epidemiology of America (United States of America) and Brazilian Health Regulatory Agency conditional recommendation regard the adoption of strategies to strict glycaemic control in the postoperative phase, besides there is no consensus about how glycaemic level could work as a protective factor for SSI among patients who underwent general surgeries.

Moreover, there have been few investigations evaluating the hyperglycaemia effects or blood glucose control in the postoperative phase of LT recipients. Besides the few studies concerned on the topic among LT recipients, the majority of them were observational studies, designed as retrospective cohorts, which could compromise the body's evidence quality. Also, in the previous studies enrolled patients underwent liver-kidney transplantation, which can cause a negative impact on the effects of glycemic control analyses and there is research where recipients presented lower means of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) from 19.0 to 28.2 that are lower MELD means than the observed in Brazilian transplantation centres. Finally, we observed the absence of clear criteria for SSI diagnosis in some studies.

It is known that the preoperative screening in living donor LT of donors and recipients as baseline characteristics are different of LT whose allografts came from deceased donors; for instance, liver-kidney recipients who undergo to distinct immunosuppression schemes. Furthermore, lower MELD scores represent LT recipients that could be exposed to diverse risk factors for SSI when compared to LT recipients who the MELD score is higher.

Thus, it sounds appropriate that research aiming to evaluate the effect of strict blood glucose control on SSI incidence among LT recipients should be made. In addition, nurse-initiated blood glucose control protocols, among critically ill patients, are frequently developed. And, a recent literature review pointed to the lack of prospective studies that addressed the evaluation of the outcomes of strict glycaemic control among LT recipients on SSI incidence.

The study hypothesis is: the postoperative strict glycaemic control reduces the SSI incidence among LT recipients.

## Conditions

Conditions: Liver Transplantation  
Surgical Wound Infection

Keywords: Liver Transplantation  
Surgical Wound Infection

## Hiperglycemia

**Study Design**

Study Type: Interventional  
 Primary Purpose: Treatment  
 Study Phase: N/A  
 Interventional Study Model: Parallel Assignment  
 Insulin initially as continuous infusion/subcutaneous for first 24-48 hours followed by subcutaneous administration once subjects eating until hospital discharge.  
 Number of Arms: 2  
 Masking: None (Open Label)  
 Allocation: Randomized  
 Enrollment: 41 [Actual]

**Arms and Interventions**

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: Strict Glycemic Control Group Intravenous insulin as described by Keegan and Cols. 2010.	Procedure/Surgery: Strict Glycemic Control Group The strict protocol adopted to conduct the study was proposed by Keegan e Cols.(2010) to be used among adult LT recipients that consist of a continuous intravenous insulin infusion. The targeted blood glucose range is 80-130 mg/dL. The procedure must be stopped when the patient can ingest at least 50% of liquid diet or receive bolus tube feedings.
Active Comparator: Standard Glycemic Control Group Subcutaneous insulin as institutional protocol.	Procedure/Surgery: Standard Glycemic Control Group The targeted blood glucose range is 130-180 mg/dL • Blood glucose reading: ≤ 180 mg/dL - subcutaneous insulin dose: 0 • Blood glucose reading: ≥181 mg/dL and ≤250 mg/dL - subcutaneous insulin dose: 5 IU • Blood glucose reading: ≥251 mg/dL and ≤300 mg/dL - subcutaneous insulin dose: 10 IU • Blood glucose reading: ≥301 - subcutaneous insulin dose: 15 IU

**Outcome Measures**

## Primary Outcome Measure:

1. Surgical Site Infection  
Surgical site infection following the Centers for Disease Control and Prevention defining criteria (2018)  
[Time Frame: SSI occurs within 30 days after the LT]

## Secondary Outcome Measure:

2. Hyperglycemia  
Hyperglycemia > 250 mg/dL  
[Time Frame: During first 48h ICU stay]
3. Hypoglycemia  
Hypoglycemia < 60 mg/dL  
[Time Frame: During first 48h ICU stay]

4. Duration of mechanical ventilation  
Duration of mechanical ventilation through postoperative ICU stay  
[Time Frame: Within 30 days after LT]
  5. ICU stay  
ICU stay until 30 days after LT  
[Time Frame: Within 30 days after LT]
  6. Ward stay  
Postoperative ward stay  
[Time Frame: Within 30 days after LT]
  7. Death  
Death within 90 days after LT  
[Time Frame: 90 days after LT]
  8. Surgical Site Infection or death  
Surgical site infection following the Centers for Disease Control and Prevention defining criteria (2018)  
[Time Frame: Surgical site infection within 20 days following liver transplantation or death within 90 days following liver transplantation]
  9. Hospital length of stay  
Time between the hospital admission to liver transplantation and hospital discharge  
[Time Frame: Until 100 weeks after liver transplantation]
- Other Pre-specified Outcome Measures:
10. PPI preoperative use and SSI  
Proton-pump inhibitor and occurrence of SSI  
[Time Frame: Preoperative period]

### Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Recipients of LT whose allograft came from deceased donors
- Able to give informed consent personally or via a family member who has appropriate authorization to do so if patient unconscious.
- Blood glucose level over 130 mg/dL in the first 24 hours postoperatively

Exclusion Criteria:

- The patients that underwent any kind of surgery with or without prosthesis implant in the 30 days before the LT
- Recipients submitted to multiple organ transplantation

### Contacts/Locations

Central Contact Person: Ramon A Oliveira, M.Sc

Telephone: +5511987001434  
Email: ramon.oliveira@usp.br

Central Contact Backup: Vanessa B Poveda, Ph.D  
Telephone: +5511997876690  
Email: vbpoveda@usp.br

Study Officials: Vanessa B Poveda, Ph.D  
Study Chair  
None

Judith Tanner, Ph.D  
Study Director  
None

Jorge M Padilla, M.Sc  
Study Director  
None

Locations: **Brazil**  
Hospital Santa Casa de São José dos Campos  
São José Dos Campos, São Paulo, Brazil, 12210110  
Contact: Jorge M Padilla, MSc +551238761999 jpadilla\_doc@hotmail.com  
Contact: Ramon A Oliveira, MSc +5511987001434 ramon.oliveira@usp.br

## IPDSharing

Plan to Share IPD: No

## References

### Citations:

- Links: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467526>  
Description Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508358>  
Description Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490376>  
Description The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689978>  
Description Risk factors for development of surgical site infections among liver transplantation recipients: An integrative literature review
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386636>  
Description Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation.
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520651>  
Description The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management.
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940379>  
Description Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland china.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832556>  
Description Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients.

Available IPD/Information:

---

## Documents

### Study Protocol

Document Date: March 13, 2018  
Uploaded: 03/14/2018 07:24


### Statistical Analysis Plan

Document Date: March 13, 2018  
Uploaded: 03/14/2018 07:24

## 10.5 ANEXO E – PROTOCOLO DE REGISTRO – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2qpdw4/>



USUÁRIO

SENHA

[ENTRAR](#) [Esqueceu a senha?](#)  
[Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

---

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

[BUSCA AVANÇADA](#) [Buscar ensaios](#)

---

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

### RBR-2qpdw4

#### Controle Glicêmico pós-operatório vs. incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico entre receptores de Transplante de Fígado: ensaio clínico randomizado

Data de registro: 2 de Março de 2018 às 21:25  
Last Update: 5 de Junho de 2018 às 14:42

**Tipo do estudo:**  
Intervenções

**Título científico:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Controle Glicêmico pós-operatório vs. incidência de Infecção do Sítio Cirúrgico entre receptores de Transplante de Fígado: ensaio clínico randomizado</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Postoperative Blood Glucose Control vs. Surgical Site Infection incidence among Liver Transplantation recipients: randomized clinical trial</p>
---	--

**Identificação do ensaio**

Número do UTN: U1111-1210-2322

**Título público:**

<p style="text-align: right;"><b>PT-BR</b></p> <p>Controle do açúcar do sangue após operação e a ocorrência de Infecção no local da cirurgia entre receptores de Transplante de Fígado</p>	<p style="text-align: right;"><b>EN</b></p> <p>Bloog glicose control following surgery and the occurrence of Infection on the surgical site among Liver Transplantation recipients</p>
--	--

**Acrônimo científico:**

**Acrônimo público:**

Identificadores secundários:

80351717.7.0000.5392  
Órgão emissor: Plataforma Brasil

2.444.780  
Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

**Patrocinadores**

Patrocinador primário: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Patrocinadores secundários:

Instituição: Santa Casa de São José dos Campos



**Fontes de apoio financeiro ou material:**

Instituição: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

**Condições de saúde****Condições de saúde ou problemas:**

**PT-BR**  
Transplante de fígado Glicemia Infecção da Ferida Cirúrgica

**EN**  
Liver transplantation Glycemia Surgical wound infection

**Descritores gerais para as condições de saúde:**

**PT-BR**  
C01: Infecções bacterianas e micoses

**ES**  
C01: Infecciones bacterianas y micosis

**EN**  
C01: Bacterial infections and mycoses

**PT-BR**  
C06: Doenças do sistema digestório

**ES**  
C06: Enfermedades del sistema digestivo

**EN**  
C06: Digestive system diseases

**Descritores específicos para as condições de saúde:**

**PT-BR**  
E04.210.650: Transplante de Fígado

**ES**  
E04.210.650: Trasplante de Hígado

**EN**  
E04.210.650: Liver Transplantation

**PT-BR**  
D09.947.875.359.448.500: Glicemia

**ES**  
D09.947.875.359.448.500: Glucemia

**EN**  
D09.947.875.359.448.500: Blood Glucose

**PT-BR**  
C01.539.947.692: Infecção da Ferida Cirúrgica

**ES**  
C01.539.947.692: Infección de la Herida Quirúrgica

**EN**  
C01.539.947.692: Surgical Wound Infection

**Intervenções****Categorias das intervenções**

Procedure/surgery

**Intervenções:**

**PT-BR**  
Grupo de controle glicêmico estrito será aplicado a 29 participantes:  
O protocolo adotado para a condução desta investigação foi proposto por Keegan e cols. para receptores de transplante de fígado e prevê meta de manutenção da glicemia capilar entre 80 e 130 mg/dL, por meio da administração intravenosa de insulina regular humana, em bomba de infusão contínua, até o início da ingestão de quantidade superior a 50% de dieta líquida ou início de administração de dieta por cateter nasotéxico  
Grupo de controle glicêmico padrão será

**EN**  
Strict glycemic control group will be conducted among 29 research participants:  
The strict protocol adopted to conduct the study was proposed by Keegan e Cols.(2010) to be used among adult LT recipients that consists of a continuous intravenous insulin infusion. The targeted blood glucose range is 80-130 mg/dL. The procedure must be stopped when the patient is able to ingest at least 50% of liquid diet or receive bolus tube feedings.  
Standard glycemic control group will be conducted among 29 research participants:  
The control group will be submitted to the

aplicado a 29 participantes:  
O grupo controle será submetido ao protocolo institucional de controle glicêmico, com meta de manutenção da glicemia capilar entre 130 e 180 mg/dL, que consiste na mensuração da glicemia capilar a cada hora e, dependendo do resultado, administração de insulina regular humana, por via subcutânea até a alta da unidade de terapia intensiva.

standard (targeted BG: 130-180 mg/dL) institutional blood glucose control that is an escalating subcutaneous insulin dose for a given blood glucose reading. The bedside blood glucose reading is performed each hour until de patient's ICU discharge to an surgical ward.

**Descritores para as intervenções:**

**PT-BR**  
E02.319: Tratamento Farmacológico

**ES**  
E02.319: Tratamiento Farmacológico

**Recrutamento**

Situação de recrutamento: Recruiting

**Pais de recrutamento**

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2018-03-21

Data prevista do último recrutamento: 2020-03-30

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
58	-	18 Y	0-

**Critérios de inclusão:**

**PT-BR**  
Receptores de transplante de fígado com idade igual ou superior a 18 anos.  
Receptores de transplante de fígado cujo aloenxerto seja proveniente de doadores falecidos.

**EN**  
Liver transplantation recipients, age of 18 years or older.  
Liver transplantation recipients whose allograft came from deceased donors.

**Critérios de exclusão:**

**PT-BR**  
Receptores de transplante de fígado submetidos a procedimento cirúrgico, com ou sem implante de próteses, nos 30 dias anteriores à realização do transplante.  
Receptores de transplante de fígado submetidos a múltiplos transplantes de órgãos.

**EN**  
Liver transplantation recipients underwent any kind of surgery with or without prosthesis implant in the 30 days before the transplantation.  
Liver transplantation recipients who will be submitted to multiple organ transplantation.

**Tipo do estudo****Desenho do estudo:**

**PT-BR**  
Ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, paralelo, aberto, com dois braços

**EN**  
Treatment trial, randomized-controlled, parallel, open label, two-arm.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2qpdw4/>

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
Nenhum	Treatment	Paralelo	2	Abrir	Randomized-controlled	N/A

**Desfechos****Desfechos primários:**

<b>PT-BR</b>	<b>EN</b>
Infecção do sítio cirúrgico de acordo com os critérios estabelecidos pelo Centers for Disease Control and Prevention (2018)	Surgical site infection following the Centers for Disease Control and Prevention criteria (2018)

**Desfechos secundários:**

<b>PT-BR</b>	<b>EN</b>
Comparar entre os grupos a frequência de hiperglicemia maior que 250 mg/dL durante as primeiras 24 horas após a realização do transplante.	To compare between groups the frequency of hyperglycemia more than 250 mg/dL within 24 hours following liver transplantation.

**Contatos****Contatos para questões públicas**

**Nome completo:** Ramon Antônio Oliveira  
**Endereço:** Av. Dr. Eneias de Carvalho Aguiar, 419  
**Cidade:** São Paulo / Brazil  
**CEP:** 05403-000  
**Fone:** +55-11-987001434  
**E-mail:** ramon.oliveira@usp.br  
**Filiação:** Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

**Contatos para questões científicas**

<b>Nome completo:</b> Judith Tanner	<b>Nome completo:</b> Vanessa de Brito Poveda
<b>Endereço:</b> Nottingham NG7 2HA	<b>Endereço:</b> Av. Dr. Eneias de Carvalho Aguiar, 419
<b>Cidade:</b> Nottingham / United Kingdom	<b>Cidade:</b> São Paulo / Brazil
<b>CEP:</b> NG72HA	<b>CEP:</b> 05403-000
<b>Fone:</b> +0115-8230379	<b>Fone:</b> +55-11-30617544
<b>E-mail:</b> judith.tanner@nottingham.ac.uk	<b>E-mail:</b> vbpoveda@usp.br
<b>Filiação:</b> University of Nottingham	<b>Filiação:</b> Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

**Contatos para informação sobre os centros de pesquisa**

**Nome completo:** Jorge Marcelo Padilla Mancero  
**Endereço:** R. Dolzani Ricardo, 620 - Centro, São José dos Campos

Ramon Antônio Oliveira

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2qpdw4/>


Cidade: São José dos Campos / Brazil  
CEP: 12210-110  
Fone: +55-12-3876-1999  
E-mail: jpadilla\_doc@hotmail.com  
Filiação: Santa Casa de São José dos Campos

**Links adicionais:**

[Download no formato ICTRP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)

---

 OpenTrials v1.2