



Faculdade de Medicina - FAMED

Programa de Pós-Graduação:

Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

**Preditores de sobrevida com o fígado nativo em crianças
com atresia biliar e ascite moderada ou grave**

Renata Rostirola Guedes

Dissertação apresentada à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Guedes, Renata Rostirola

Preditores de sobrevida com o fígado nativo em crianças com atresia biliar e ascite moderada ou grave / Renata Rostirola Guedes. -- 2014.
59 f.

Orientador: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. atresia biliar. 2. ascite. 3. fígado nativo. I. Vieira, Sandra Maria Gonçalves, orient. II. Título.

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

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Ivoney (*in memoriam*) e Elenara, meus eternos incentivadores e a quem dedico todas minhas conquistas.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste estudo e estiveram ao meu lado durante este período, em especial e particular:

- à minha professora e orientadora, Dra. Sandra Vieira, pelo incentivo, confiança e auxílio em todas as etapas do meu mestrado e também pelos ensinamentos durante toda minha formação como gastropediatra;
- ao meu pai Ivoney, que há quase 7 anos deixa saudades eternas, por ter me ensinado que não há nada que não possamos conquistar e que a honestidade e a humildade são as mais nobres qualidades de uma pessoa;
- à minha mãe Elenara, minha melhor amiga, companheira e quem sempre tem palavras de conforto e incentivo mesmo para os momentos de “desespero”;
- às minhas irmãs, Fernanda e Carolina, pelo exemplo, pela presença constante e pelos conselhos e aos meus queridos sobrinhos Martin, Davi, Bento e Pedro pelo amor e por trazer alegria aos meus dias;
- aos meus cunhados Manoel e Galton, pela amizade e parceria;
- ao querido Fábio Segal, por estar ao meu lado nesses últimos meses e por ter sido o responsável em me manter focada durante a conclusão deste trabalho, pelo companheirismo, carinho e paciência;
- ao Dr. Carlos Kieling, pelo auxílio na elaboração do banco de dados, na análise estatística e pelas sugestões; ao Dr. Jorge Santos pela ajuda na elaboração do artigo e correção do inglês; à Vânia Hirakata pela colaboração na análise estatística e ao Dr. Renato Fagundes pelo auxílio e sugestões nas etapas deste projeto;
- aos acadêmicos Carolina Mariano da Rocha e Fernando Schwengber pela dedicação no processo de revisão dos prontuários médicos;

- à Dra. Cristina Targa, pela amizade, generosidade, por ser referência profissional e por confiar em mim e no meu trabalho;
- aos meus colegas e amigos Eduardo, Melina, Cintia, Marília, Matias e Marina pela compreensão e carinho;
- à Dra. Themis Reverbel da Silveira pelo exemplo de talento, liderança, entusiasmo e inteligência;
- à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela excelência no ensino e incentivo à pesquisa, em especial, à Pós-graduação de Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia;
- e, finalmente, aos nossos pequenos pacientes!

LISTA DE ABREVIATURAS

DP Desvio-padrão

IC Intervalo de confiança

OR *Odds ratio*

INR *Internacional normalized ratio*

AB Atresia biliar

DHC Doença hepática crônica

HP Hipertensão portal

HD Hiponatremia por diluição

PBE Peritonite bacteriana espontânea

MELD *Model for end-stage liver disease*

PELD *Pediatric end-stage liver disease*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Biópsia hepática evidenciando as alterações histopatológicas na atresia biliar

Figura 2 - Representação esquemática das alterações histopatológicas observadas na atresia biliar

Figura 3 - Ilustração esquemática da classificação da atresia biliar em tipos de 1-3

Figura 4 - Esquema da relação entre a vasodilatação esplâncnica, síndrome circulatória hiperdinâmica e hipertensão portal na cirrose

Figura 5 - Fisiopatologia da ascite

Figura 6 - Estágios da ascite na cirrose

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
JUSTIFICATIVA.....	26
QUESTÕES DE PESQUISA.....	27
HIPÓTESES.....	28
OBJETIVOS.....	29
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	30
CONCLUSÕES.....	45
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
ANEXO I.....	57
ANEXO II.....	58

RESUMO

Base teórica: A ascite é a complicação mais comum da cirrose, e seu surgimento representa sinal de mal prognóstico no curso da doença, sendo que 50% dos adultos cirróticos evoluem para o óbito em um período médio de 3,5 anos após seu primeiro episódio. Há poucos estudos envolvendo desfechos clínicos em crianças com cirrose por atresia biliar e ascite. **Objetivos:** Avaliar a sobrevida com o fígado nativo após o surgimento de ascite graus 2 e 3 em crianças com cirrose por atresia biliar e identificar possíveis fatores preditores associados a este desfecho. **Métodos:** De um total de 114 crianças diagnosticadas com atresia biliar na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período entre março de 2000 a novembro de 2013, 44 foram incluídas em uma coorte histórica após o surgimento de ascite graus 2 ou 3. O desfecho principal foi a perda do fígado nativo e o período de seguimento, 12 meses. As variáveis estudadas como possíveis fatores preditores foram: idade (0-1 ano e ≥ 1 ano), estado nutricional (sendo desnutrição definida pelo escore z de estatura para idade inferior a -2 DP), escore PELD (≤ 18 e > 18), INR (< 1.7 e ≥ 1.7), bilirrubinas totais (≤ 10 e > 10 mg/dL), albumina sérica (< 2.8 e ≥ 2.8 g/dL) e sódio sérico (< 130 e ≥ 130 mEq/L). **Resultados:** A probabilidade cumulativa de sobrevida com o fígado nativo em 1 ano foi 15,8%. As variáveis associadas a risco aumentado de perda do fígado nativo em 1 ano foram: escore PELD, INR, bilirrubinas totais e sódio sérico. Após análise multivariada, estiveram independentemente associadas a este desfecho: INR ($p=0,02$; OR=2,8; 95%IC=1,2-6,8) e bilirrubinas totais ($p=0,01$; OR=2,8; 95%IC=1;2-6;6). **Conclusões:** A sobrevida com o fígado nativo em crianças com atresia biliar e ascite moderada ou grave foi extremamente baixa. Em nossa amostra, os fatores preditores independentes associados ao risco de perda do fígado nativo foram INR e bilirrubinas totais.

Palavras-chave: Cirrose, atresia biliar, ascite, sobrevida

INTRODUÇÃO

A criança e o adolescente apresentam peculiaridades físicas, nutricionais e metabólicas que os diferenciam dos adultos, sendo fisiologicamente mais sensíveis aos quadros de descompensação quando doentes ¹. Do ponto de vista do desenvolvimento funcional do fígado, transita-se entre um período de imaturidade fisiológica com diminuição do fluxo biliar e produção de sais biliares anormais às funções habitualmente observadas no paciente adulto ².

A Atresia biliar (AB) é a principal causa de doença hepática crônica (DHC) na infância, sendo responsável por 50% dos transplantes de fígado pediátrico e 10% daqueles que ocorrem em qualquer idade. Trata-se de um distúrbio inflamatório, fibrosante e raro que acomete a árvore biliar. O tratamento primário consiste no estabelecimento precoce (antes dos 60 dias de vida) do fluxo biliar através da portoenteroanastomose em Y de Roux (cirurgia de Kasai). A evolução dos pacientes após a cirurgia de Kasai é variável. Embora alguns sobrevivam por períodos relativamente longos com seu fígado nativo e com alterações bioquímicas discretas, cerca de 60% evoluem para cirrose ^{3,4}.

A cirrose representa o estágio final da DHC ⁵. O curso clínico da doença é caracterizado por uma fase assintomática ou “compensada”, seguida de uma fase de progressão rápida “descompensada”, resultando no desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal (HP) e à falência hepatocelular. A presença de ascite, hemorragia digestiva e encefalopatia indicam uma evolução desfavorável, fato bem documentado em cirróticos adultos ⁶.

Poucos estudos relatam o impacto da DHC na infância. Carey e colaboradores e Pugliese e colaboradores observaram que a hiponatremia por diluição (HD) e o desenvolvimento de ascite estiveram associados às maiores taxas de mortalidade pré-transplante nos pacientes pediátricos. Ambas casuísticas contemplaram amostras de pacientes listados para transplante hepático, portadores de cirrose de várias etiologias, incluindo doença hepática metabólica e hepatite autoimune ^{7,8}.

A ascite, definida como o acúmulo patológico de líquido na cavidade peritoneal, apresenta importante repercussão sobre a qualidade de vida ⁹. Na cirrose, a ascite é secundária a alterações vasculares e linfáticas que culminam com a retenção de sódio e água ¹⁰. Além disto, sua presença está associada a uma variedade de complicações como: HD, peritonite bacteriana espontânea (PBE), hidrotórax, síndrome hepatorenal e sangramento digestivo ¹¹. Seu tratamento é complexo e objetiva manter uma volemia adequada, minimizar o risco de infecções associadas e evitar a disfunção de múltiplos órgãos. O prognóstico é bastante reservado e poderá ter diferentes repercussões, dependendo da causa subjacente ^{12,13}.

Em relação ao tratamento da AB, recente revisão sistemática, avaliou a sobrevida com o fígado nativo e o desenvolvimento de complicações relacionadas à DHC em pacientes com, no mínimo, 20 anos após cirurgia de Kasai. Identificaram 14 estudos, os quais formaram uma coorte de 184 pacientes. Destes, 8 foram a óbito, 14 estavam vivos e transplantados de fígado e 162 estavam vivos com o seu fígado nativo. Todos os pacientes que evoluíram para transplante ou para o óbito apresentavam DHC terminal ou graves complicações da cirrose, especialmente aquelas relacionadas à HP, sendo que a maioria dos pacientes que permaneceram com seu fígado nativo também apresentavam complicações ¹⁴.

A maioria dos relatos na literatura sobre AB aborda seus inúmeros mecanismos fisiopatogênicos, sendo escassos estudos com populações homogêneas que avaliem desfechos e prognóstico ^{15, 16, 17}. A identificação de preditores de sobrevida com o fígado nativo em crianças com AB após o surgimento de ascite ainda é um tema a ser explorado.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. ATRESIA BILIAR: ASPECTOS GERAIS

A despeito de rara, a AB é a causa mais frequente de colestase no período neonatal e de DHC na infância ⁴. Possui distribuição universal com incidências que variam, conforme a região, entre 1:5000 a 1:19000 nascidos-vivos ¹⁸. Estudo recente relata a tendência temporal e apresenta a distribuição geográfica da doença, com as maiores incidências concentradas em países do leste asiático ¹⁹. Trata-se de uma colangiopatia inflamatória, obliterante e progressiva, que acomete as vias biliares intra e extra-hepáticas ^{4, 18, 20}. Do ponto de vista histopatológico, caracteriza-se por expansão portal devido à presença de edema, infiltrado inflamatório, proliferação biliar e tampões biliares em ductos neoformados. A fibrose promove a formação de pontes entre espaços-porta, e entre estes e as veias centrolobulares ^{15, 21, 22} (Figuras 1 e 2).

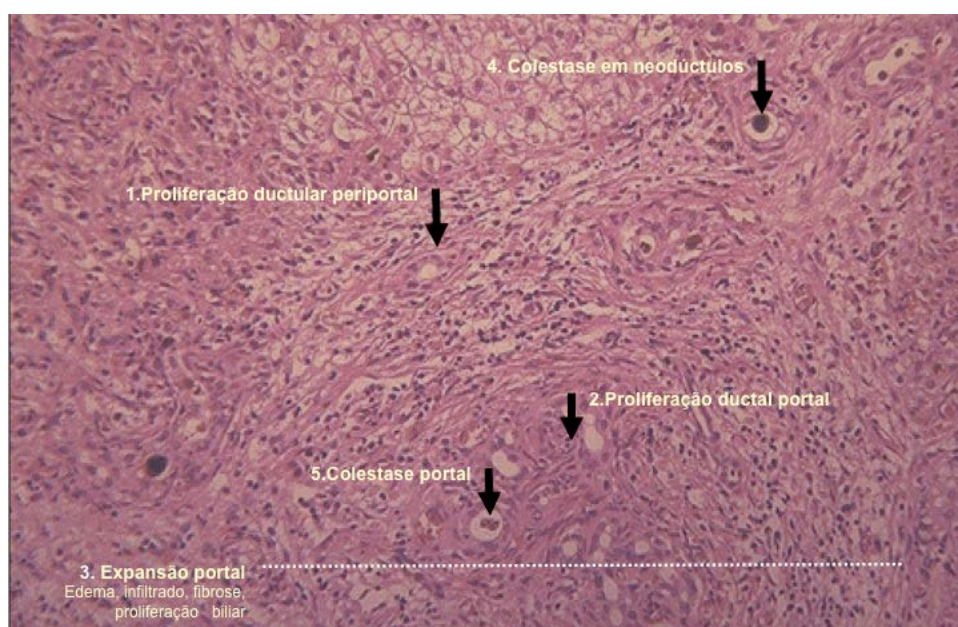


Figura 1. Biópsia hepática evidenciando as alterações histopatológicas na atresia biliar. Fonte: Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Unidade de Gastroenterologia Pediátrica. Serviço de Patologia.

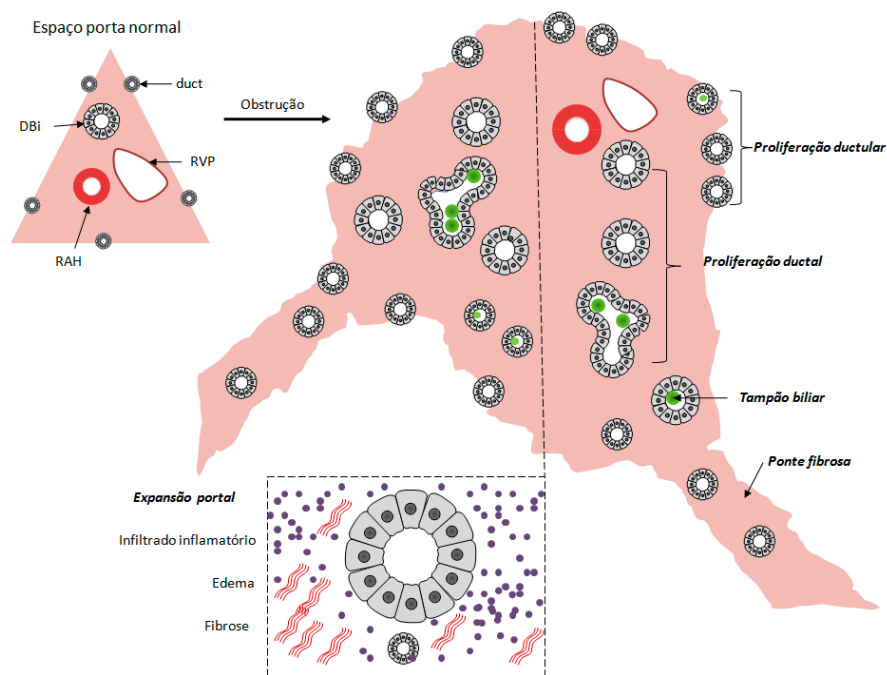


Figura 2. Representação esquemática das alterações histopatológicas observadas na atresia biliar. (Fonte: Santos JL & Silveira TR. Atresia Biliar. In: Hepatologia em Pediatria. Silva LR, Ferreira CT, de Carvalho E eds. Barueri-SP:Manole,2012,p 279)

Há interessantes especulações, não devidamente comprovadas ou esclarecidas, sobre o evento que desencadeia a fibroobliteração biliar nos pacientes acometidos. Estas podem ser agrupadas em cinco principais teorias: exposição à toxinas ambientais, alterações circulatórias, defeitos na morfogênese do trato biliar, infecção viral e inflamação^{16, 17}. Seja qual for o mecanismo responsável pelo desenvolvimento da AB, está bem determinado que a extensão da doença difere entre os pacientes. Classicamente, definem-se três tipos principais de acometimento da árvore biliar: o tipo I representa aproximadamente 10% dos casos, o tipo II é o mais raro enquanto o tipo III está presente em cerca de 85-90% das crianças acometidas (Figura 3). O modo de acometimento não parece determinar o prognóstico do paciente, em termos de restauração da drenagem biliar²⁰.

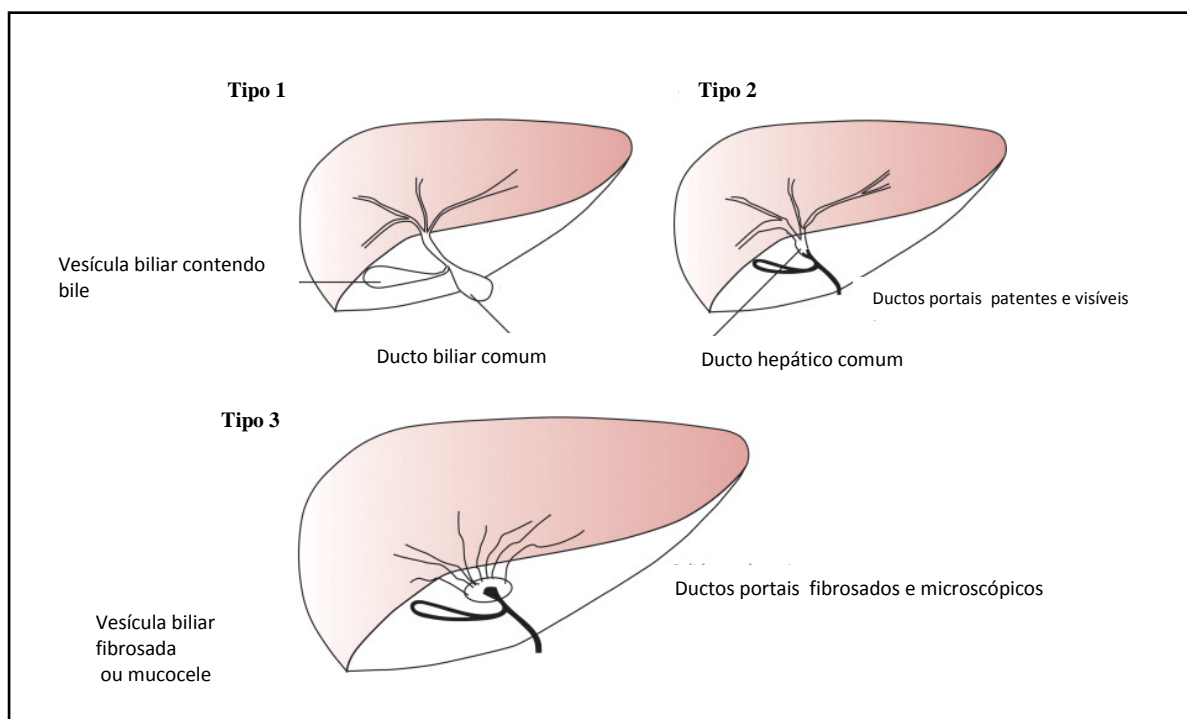


Figura 3. Ilustração esquemática da classificação da atresia biliar em tipos de 1-3

Fonte: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS014067360960946images>

Em estágios iniciais da doença, observa-se icterícia, acolia e hepatomegalia²³. O tratamento consiste na realização de uma hepatoportoenterostomia em Y de Roux (cirurgia de Kasai). Embora este procedimento, quando realizado em tempo hábil (antes de 60 dias de vida) e por equipe experiente, seja capaz de restabelecer o fluxo biliar, a maioria dos pacientes evolui para cirrose e complicações da DHC. Este desfecho foi claramente demonstrado em recente revisão sistemática¹⁴. As taxas de sobrevida com o fígado nativo e de sobrevida global são inversamente proporcionais à idade de realização da cirurgia de Kasai^{19,24} e diretamente associadas à experiência da equipe cirúrgica²⁵. No nosso meio, ainda é realidade o encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB, como evidenciado em estudos multicêntrico nacional²⁶ e local²⁷.

A utilização de tratamento medicamentoso adjuvante tem sido objeto de vários estudos ²⁸. A administração de corticosteróides no período pós-operatório imediato é uma das modalidades mais estudadas, entretanto evidências sugerem que nenhum benefício importante é alcançado com esta estratégia ^{4, 29}.

2. CIRROSE E SUAS COMPLICAÇÕES

A cirrose representa o estágio final da maioria das doenças hepáticas crônicas. Traduz-se em um estado dinâmico o qual compreende necrose pela lesão celular, fibrose em resposta inflamatória a esta lesão e, finalmente, formação de nódulos regenerativos ^{6, 30}. Estas alterações arquiteturais, a medida que progridem, promovem a liberação irregular de oxigênio, nutrientes e metabólitos a várias áreas do fígado, podendo perpetuar o processo cirrogênico mesmo na ausência do insulto inicial, além de comprometer estruturas biliares e vasculares com repercussão sistêmica ⁵. Tanto modelos clínicos quanto experimentais têm demonstrado que as alterações sistêmicas observadas em pacientes com cirrose estão associadas ao desenvolvimento de um estado hiperdinâmico decorrente da ativação do sistema renina – angiotensina – aldosterona, do sistema nervoso simpático e da hipersecreção não osmótica do hormônio antidiurético. A estimulação destes sistemas resulta em vasoconstrição da artéria renal, retenção de sódio e expansão de volume ³¹. A síndrome circulatória hiperdinâmica, típica do cirrótico, é caracterizada por aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca e redução da resistência vascular sistêmica com baixa pressão arterial ³² (Figura 4). O mecanismo desencadeante inicial parece ser a vasodilatação esplâncnica e periférica, já bem documentada, que promove uma redução do volume de sangue arterial efetivo e, por conseguinte, uma diminuição do fluxo renal nos pacientes cirróticos ^{31, 32}. Está descrita também uma hiporreatividade vascular à

A história natural da DHC na criança difere daquela observada nos adultos. A cirrose decorrente da AB apresenta características peculiares devido ao comprometimento progressivo da via biliar intra-hepática evoluindo drasticamente para HP e apresentando complicações precoces, tais como ascite e varizes esofagogástricas. As crianças cirróticas são mais vulneráveis ao comprometimento nutricional, que tem impacto importante no aumento da morbi-mortalidade, especialmente quando outras complicações estão presentes. Lactentes com AB que são diagnosticados tardiamente ou aqueles submetidos à cirurgia de Kasai e que não obtêm drenagem biliar adequada, podem desenvolver cirrose colestática ainda no primeiro ano de vida, necessitando de transplante hepático precocemente. Além disso, de acordo com a série de Lee e colaboradores, cerca de 40% das crianças com AB com sobrevida livre de transplante até os 5 anos de vida, apresentaram hemorragia digestiva por varizes de esôfago³⁴.

3. ASCITE CIRROGÊNICA: CONCEITO, FISIOPATOGENIA E COMPLICAÇÕES RELACIONADAS

Em geral, a ascite é a complicação mais comum e também a mais precoce observada no curso da cirrose. Além disso, está associada ao risco elevado de infecção e disfunção renal, bem como piora na qualidade de vida e aumento da mortalidade^{11, 35, 36, 37}. O risco de desenvolvimento de ascite em adultos é aproximadamente 60% após 10 anos do diagnóstico de cirrose nos casos em que a causa não foi adequadamente tratada¹².

A ascite pode ser um sinal clinicamente evidente de doença descompensada ou ser diagnosticada somente através da ultrassonografia abdominal. Isto permitiu a classificação da ascite em três principais níveis ou graus. A ascite grau 1 é somente

diagnosticada pela ultrassonografia, na ascite grau 2 observa-se distensão leve a moderada ao exame físico e na ascite grau 3, o paciente apresenta distensão considerável do abdômen com presença de ascite tensa^{35,38}. Dentre todos os métodos diagnósticos disponíveis para a avaliação da ascite, nenhum parece ser superior à paracentese diagnóstica para definir etiologia e complicações³⁹.

A fisiopatologia da ascite cirrótica tem sido melhor elucidada. Acreditava-se ocorrer somente como resultado final do desequilíbrio entre a pressão hidrostática do sistema porta e a reduzida pressão oncótica decorrente da hipoalbuminemia³⁵. Atualmente, atribui-se também às alterações hemodinâmicas desencadeadas por uma complexa interação entre os sistemas vasoativos endógenos, HP e função renal^{9,31,40,41}. As circulações hepática e esplâncnica transformam-se em leitos vasculares de baixa resistência, desencadeando uma resposta sistêmica vasoconstritora que culmina com o desenvolvimento de baixo débito cardíaco, retenção hidrossalina e disfunção renal progressivas⁴² (Figura 5).

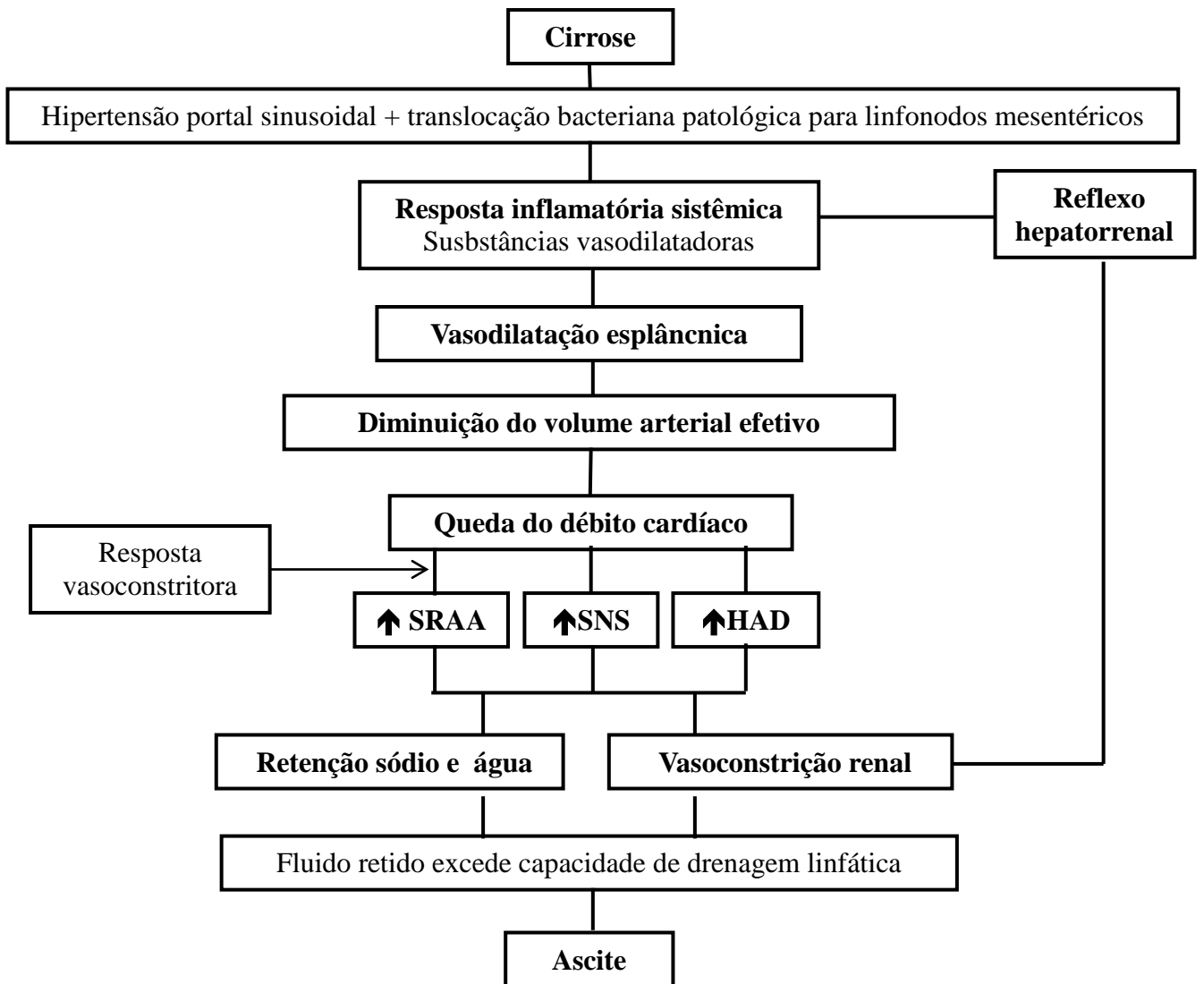


Figura 5. Fisiopatologia da ascite

Fonte: Kashani A et al, 2008, adaptado

HAD=hormônio anti-diurético; SNS=sistema nervoso simpático; SRAA=sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em indivíduos saudáveis, o aumento da ingestão de sódio é rapidamente compensado por um aumento na sua excreção renal, sendo a capacidade máxima de absorção de fluido peritoneal, em adultos, aproximadamente 850mL por dia ³⁵. Na maioria dos estados edematosos, ocorre um desequilíbrio desse mecanismo e o sódio é retido, a despeito da expansão progressiva do volume plasmático e do fluido extracelular. Na teoria da vasodilatação periférica, a retenção de sódio observada no

cirrótico é uma resposta renal ao hipofluxo periférico. A HP sinusoidal parece ser o evento desencadeante. Promove o desenvolvimento progressivo de vasodilatação arteriolar esplâncnica, hipofluxo e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema nervoso simpático e hipersecreção não osmótica do hormônio antidiurético que desencadeiam uma resposta vasoconstritora compensatória, cujo resultado final é a retenção renal de sódio e água ³². Nos estágios iniciais da doença, quando a vasodilatação arteriolar é moderada e o sistema linfático consegue “devolver” para a circulação sistêmica um maior volume de linfa, o hipofluxo arteriolar é compensado por períodos transitórios de retenção de sódio ¹⁰. A absorção renal de sódio e água aumenta o volume plasmático, suprimindo o estímulo à antinatriurese. À medida que a doença progride, aumentam a vasodilatação arteriolar esplâncnica e a consequente retenção renal de sódio e água, como resposta a um continuado estímulo sistêmico vasoconstritor. O fluido retido nessa situação excede a capacidade de drenagem linfática e extravasa para a cavidade peritoneal como ascite e/ou para o interstício como edema ^{10, 32}.

Os pacientes cirróticos com ascite e intensa retenção renal de sódio (<10 mEq/L/dia) com hiponatremia por diluição (sódio sérico < 130 mEq/L), com baixa pressão arterial média e com marcada ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (atividade de renina plasmática elevada) e do sistema nervoso simpático (norepinefrina plasmática elevada) são pacientes em alto risco de desenvolvimento da síndrome hepatorenal, evento final desta cascata de hipofluxo e vasoconstrição ¹² (Figura 6).

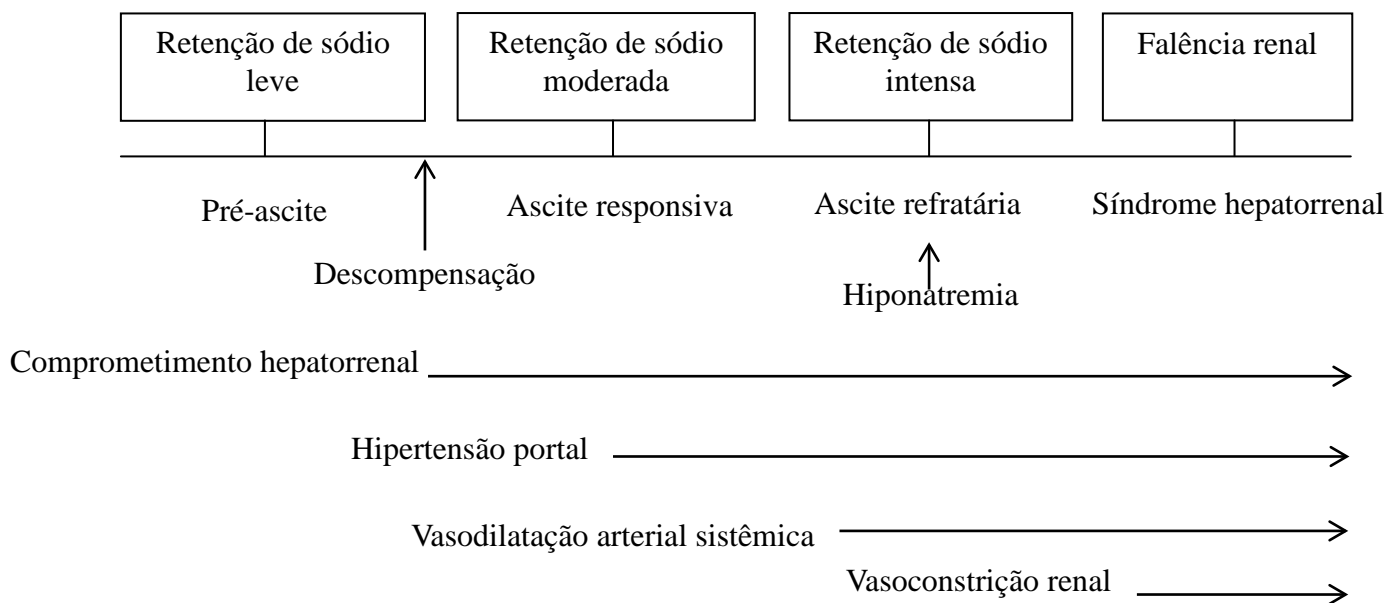


Figura 6. Estágios da ascite na cirrose

Fonte: Wong F, 2012, adaptado

Em crianças cirróticas, complicações mecânicas, bacterianas e metabólicas podem ocorrer na presença de ascite. Em decorrência das complicações mecânicas, eventos como: disfunção respiratória, restrição da mobilidade, compressão de grandes vasos, hérnias, refluxo gastroesofágico, dismotilidade gástrica e apnéia obstrutiva do sono poderão surgir⁴⁰.

Assim como a ascite, outras complicações são comuns na evolução da hepatopatia crônica, destacando-se: a HD, a ascite refratária, a PBE, a encefalopatia hepática, a síndrome hepatorenal e a hemorragia digestiva^{5, 11, 12, 38, 43}. As incidências destes eventos, que são principalmente decorrentes da HP progressiva, podem variar conforme a causa e estágio da hepatopatia e diferem na população adulta e pediátrica^{8, 40, 44}. A PBE é uma das complicações mais frequentes cujo conceito está modernamente associado ao desenvolvimento de translocação bacteriana patológica e predisposição genética⁴⁵.

Em estudo publicado por Planas e colaboradores, 263 adultos cirróticos foram acompanhados após o surgimento do primeiro episódio de ascite. Durante o seguimento de 6 meses, 28% dos pacientes desenvolveram HD; 11,4%, ascite refratária e 7,6%, síndrome hepatorenal. A sobrevida dos pacientes após o surgimento da ascite foi 85% em 1 ano e 56,5% em 5 anos. Observou-se que a sobrevida esteve diretamente relacionada à idade e ao escore Child-Pugh no momento da descompensação da ascite, assim como pelo desenvolvimento de HD ¹¹. Em estudo multicêntrico e prospectivo, os níveis baixos de sódio sérico em adultos cirróticos estiveram associados à ascite volumosa e ao aumento na frequência de complicações como encefalopatia hepática, PBE e síndrome hepatorenal ⁴³.

4. SOBREVIDA APÓS O DESENVOLVIMENTO DE ASCITE: FATORES PREDITORES

O desenvolvimento de ascite tem impacto significativo na sobrevida do paciente cirrótico, sendo que após o seu surgimento em adultos que necessitam hospitalização, o risco de mortalidade aumenta para 15% em um ano e para aproximadamente 50% em 5 anos ¹¹. Permanecem escassos os estudos que abordam o impacto da ascite e das complicações da cirrose na população pediátrica ^{7, 8}.

A concentração de sódio sérico é um dos principais fatores prognósticos da cirrose e a presença de HD é considerada um preditor independente de mortalidade tanto na população cirrótica adulta ^{11, 38, 43, 46, 47} quanto pediátrica ^{7, 8}. Ressalta-se que nos estudos pediátricos, fatores adicionalmente relacionados à mortalidade foram idade inferior a um ano, escore PELD elevado ⁷ e presença de ascite ⁸. Da mesma forma, a ocorrência de HD em adultos cirróticos determina uma probabilidade de sobrevida de apenas 25% em 1 ano ¹¹. Diante do fato do sódio sérico ter sido

demonstrado como um importante fator preditor de morbidade e mortalidade surgiu a proposta deste ser incorporado ao escore MELD ^{46, 48-53}.

Para alocação de órgãos em candidatos a transplante hepático utilizam-se escores que estimam a mortalidade em lista em 90 dias, através de testes laboratoriais específicos ⁵⁴. Para o cálculo do escore MELD (*Model for end-stage liver disease*), utilizado em adultos e crianças acima de 12 anos, são incluídos os valores de INR, creatinina e bilirrubinas séricas. Em estudo que considerou o grau de ascite na avaliação de mortalidade de adultos cirróticos em lista de transplante hepático observou-se que esta foi maior naqueles com ascite moderada quando comparada àqueles com ascite leve ou sem ascite. Após ajustes no MELD e MELD-Na, a ascite moderada permaneceu um preditor independente de mortalidade a curto prazo ⁵⁵. O escore PELD (*Pediatric end-stage liver disease*), utilizado em crianças cirróticas, contempla parâmetros clínicos e laboratoriais (idade, estado nutricional, valores de INR, bilirrubinas e albumina séricas), porém ainda foram pouco estudados isoladamente como fatores preditores de mortalidade ⁵⁶. A piora no estado nutricional representa um dos componentes mais significativos do escore PELD ⁵⁷. A desnutrição, comum na criança com AB é fator de risco independente de mortalidade pré e pós-transplante e, por isso uma importante parâmetro na indicação de transplante hepático neste grupo de pacientes ^{3, 58}.

Em crianças com AB e varizes esofágicas, altos níveis séricos de bilirrubinas totais mostrou-se um fator preditor de mortalidade, havendo uma relação inversa entre estas. Pacientes com bilirrubinas totais < 2mg/dL após 3 meses da realização da Cirurgia de Kasai apresentaram maior sobrevida ⁵⁷.

Outros fatores associados à redução na sobrevida em adultos cirróticos com ascite são: pressão arterial média < 80mmHg, creatinina sérica > 1,5mg/dL, excreção

urinária de sódio < 10 mEq/dia, atividade de renina e norepinefrina plasmáticas elevadas⁵⁹. Na população pediátrica com cirrose, desconhece-se o impacto de fatores hemodinâmicos, hormonais e mesmo clínicos sobre a morbi-mortalidade relacionada ao desenvolvimento de ascite.

JUSTIFICATIVA

A ascite é a complicação mais comum da cirrose na criança com AB. Desfechos clínicos associados ao seu surgimento, bem como fatores de risco associados à sobrevida destes pacientes com seu fígado nativo ainda não foram claramente elucidados. Com isso, frequentemente são transpostos para a hepatologia pediátrica os resultados provenientes de estudos com adultos, embora já esteja bem documentada a vulnerabilidade do paciente pediátrico a complicações decorrentes de distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência renal e infecções – situações que acompanham o surgimento de ascite . Assim, nos propusemos a estudar os fatores clínicos associados à sobrevida com e sem transplante de um grupo homogêneo de pacientes portadores de cirrose secundária à AB com ascite, no mínimo, moderada.

O estudo justifica-se pela importância do evento ascite, da morbidade que o acompanha e da raridade de estudos abordando as complicações da cirrose na faixa etária pediátrica.

QUESTÕES DE PESQUISA

- 1)** Qual o impacto na sobrevida com o fígado nativo em crianças com cirrose por AB após o surgimento de ascite?
- 2)** Quais são os fatores preditores clínico-laboratoriais relacionados à piora da sobrevida com o fígado nativo nestes pacientes?

HIPÓTESES

- 1)** A sobrevida com o fígado nativo em crianças com cirrose por AB e ascite é menor do que aquela observada na população adulta.

- 2)** Variáveis demográficas como idade inferior a 1 ano e bioquímicas especialmente relacionadas à síntese hepática e excreção biliar, bem como o comprometimento do estado nutricional têm impacto significativo na sobrevida destes pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a sobrevida com o fígado nativo até 12 meses após o surgimento de ascites graus 2 e 3 em crianças com cirrose por AB e identificar possíveis fatores preditores associados a este desfecho.

Objetivos Específicos

1. Identificar pacientes com cirrose secundária a AB e ascites graus 2 e 3
2. Caracterizar a amostra de pacientes quanto as suas características demográficas
3. No momento do diagnóstico ultrassonográfico de ascite graus 2 ou 3, estudar os seguintes fatores preditores de sobrevida com o fígado nativo:
 - a) estado nutricional, determinado pelo escore z da estatura para idade
 - b) níveis séricos de albumina, bilirrubinas totais e sódio
 - c) atividade do tempo de protrombina estimado pelo INR
 - d) classificação pelo escore PELD

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

Ascites in cirrhosis due to biliary atresia: predictors of survival with the native liver

Renata R Guedes, MD¹, Carlos O Kieling, MD, PhD², Jorge L dos Santos, MD, PhD²,
Carolina R Mariano da Rocha³, Sandra M G Vieira, MD, PhD³

From the ¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post-Graduation in
Gastroenterology and Hepatology, ²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pediatric
Gastroenterology Unit, ³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ⁴Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Department of Pediatrics, Brazil

The authors declare no conflicts of interest.

Corresponding author: Renata Rostirola Guedes, Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Post-Graduation in Gastroenterology and Hepatology,

Address: 2400 Ramiro Barcelos St, 2nd floor, Porto Alegre, Rio Grande do Sul ,
Brasil, 90035-003. Phone number: +555191282140 +555133085616. e-mail:
rerosti@gmail.com

Target Journal: The Journal of Pediatrics (submitted)

Abstract

Background: Ascites is one of the most important signs of decompensation in cirrhotic patients and is associated with poor outcomes and decreased patient survival. Around 50% of adult patients die within an average of 3.5 years after ascites onset. Clinical outcomes in children with Biliary Atresia (BA) after the first episode of ascites are unknown and studies involving children are rare.

Objective: To determine the native liver survival of children with cirrhosis due to BA, after the first episode of ascites and to identify possible predictive factors related to survival. **Methods:** Forty-four patients with ascites grades 2 and 3 were included in a historical cohort. The follow-up was 12 months.

Results: The cumulative probability of native liver survival was 15.8% in one year. After a multivariate proportional-hazards Cox analysis, INR ($p=.02$, OR=2.8, 95%CI=1.2-6.8) and total bilirubin ($p=.01$, OR=2.8, 95%CI=1.2-6.6) were independently associated with the risk of native liver loss.

Conclusions: The native liver survival in children with BA and ascites was extremely low. INR and total bilirubin were related to patient death or need of liver transplantation.

Keywords: cirrhotic children; chronic liver disease; native liver survival

BA	Biliary Atresia
CLD	Chronic liver disease
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
INR	International Normalized Ratio

In both adults and children, the course of chronic liver disease (CLD) comprise different stages varying from an asymptomatic period to a decompensated status. Decompensated cirrhosis is associated with a high risk of complications and death in a short-term period.¹

Ascites emergence indicates development of liver decompensation² and is considered the most common complication in cirrhotic adults.¹ Its onset represents a sign of poor prognosis, whereas approximately, 50% of cirrhotic adults die within an average of three and a half years after its occurrence.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ Few studies have reported the impact of decompensated cirrhosis in children. The available data regarding the prognostic risk factors associated with mortality in cirrhotic children have evaluated only patients listed for liver transplantation within heterogeneous populations, including diverse causes of cirrhosis.⁷⁻⁸

Biliary Atresia (BA) is the leading cause of CLD in children. It is a rare disorder of infancy characterized by a destructive inflammatory obliterative cholangiopathy and accounts for about 75% of the indications for pediatric liver transplantation in those younger than two years. If BA is left untreated, cirrhosis leads to death within a period of around two years.⁹

Clinical outcomes in children with BA after the first episode of ascites are still undetermined. The aim of this study was to evaluate the one-year native liver survival of children with ascites caused by cirrhosis in a sample consisting exclusively of BA patients and to identify possible predictors factors associated with that outcome.

Methods

Study population

This study included 44 cirrhotic children with BA in a historical cohort, younger than twelve years, cared for at The Pediatric Gastroenterology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from March 2000 to November 2013. Patients were included after the first episode of grade 2 or 3 ascites in accordance with to the International Ascites Club ¹⁰ diagnosed by abdominal ultrasound. The follow-up period was 12 months. BA was diagnosed according to histological criteria and cirrhosis was defined by biochemical, ultrasound and/or histological features. Exclusion criteria included grade 1 ascites, definitive or suspected diagnosis of hepatocarcinoma and abdominal surgery within a four-week span before the emergence of ascites. Every patient information was collected from a pre-existing database prospectively fulfilled. This study was approved by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Internal Review Board.

Outcome and Prognostic Factors

The outcome studied in this study was 1-year native liver loss, defined as patient death or liver transplantation within this interval. At the time of the ascites emergence, patient's clinical and laboratory data such as age, Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) score, ¹¹⁻¹² prothrombin time estimated by International Normalized Ratio (INR), total bilirubin, serum albumin, serum sodium and nutritional status determined from the z score for height/age (H/A z score) were collected.

For statistical analysis variables were categorized as the following: age (0-1 versus ≥ 1 year), PELD score (≤ 18 versus > 18), INR (< 1.7 and ≥ 1.7), total bilirubin

(≤ 10 versus > 10 mg/dL); serum albumin (< 2.8 versus ≥ 2.8 g/dL) and serum sodium (< 130 versus ≥ 130 mEq/L). Malnutrition was defined as an H/A z score under -2.

Statistical Analyses

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile interval (percentile 25 and 75). Categorical variables were presented as percentage. For actuarial probability analysis, data were censored at the time of death or liver transplantation, or when the last information regarding life status was obtained.

The cumulative probability of survival was calculated using the Kaplan–Meier’s method and the curves were compared by the log-rank test. A p -value of less than .05 was considered significant. To identify independent predictors of survival, variables with a minimum 50% significance ($p < .05$) in univariate analysis were subsequently included in a multivariate proportional-hazard Cox analysis ($p < .05$). All data analysis was conducted by using SPSS, version 18.0 (Statistical Package for Social Science).

Results

Hundred fourteen consecutive children with BA were reviewed and 44 (38.6%) fulfilled the inclusion criteria. Demographic data, clinical characteristics and laboratory results at the time of inclusion in the study are summarized in Table I.

At the end of the follow-up, only 5 (11.3%) of the 44 patients in study remained with their native liver. In those who lost their native liver, 16 (36.4%) underwent liver transplantation and 23 (52.3%) died in the waiting transplant list. The probability of overall 1-year native liver survival was 15.8% (Figure 1).

Considering the univariate model, PELD score, INR, total bilirubin and serum sodium were associated with decreased in the 1-year native liver survival (Table II). Regarding the multivariable analysis, INR ($p=.02$, OR=2.8, 95%CI=1.2-6.8) and total bilirubin ($p=.01$, OR=2.8, 95%CI=1.2-6.6) were correlated with the 1-year native liver survival (Table III). PELD score was not included in this analysis to avoid bias.

Discussion

This is the first report on the impact of the occurrence of moderate (grade 2) and severe (grade 3) ascites over the native liver survival in patients with BA. We believe that use of a sample consisting of a single cause of CLD can help standardize the studied group and avoid some bias.

In the present study, we observed a high prevalence of ascites in a selected sample of cirrhotic patients exclusively with BA, a finding similar to a recently reported series of pediatric patients with cirrhosis attributable to multiple causes.⁸ A low rate of native liver survival within a short time period was also detected.

The mean age of the affected patients (under 1-year old) in our population was in agreement with previous reports,⁹⁻¹³ owing to the fact that in BA the onset of cirrhotic complications is early, particularly ascites, which is considered to be the prime complication by some authors.⁹⁻¹³ A recent systematic review has shown that most patients with BA who underwent Kasai procedure and survived for long time also develop the complications of progressive CLD.¹⁴

Pugliese et al⁸ have studied a large sample of cirrhotic children with CLD, in which BA was the most prevalent cause. According to that study, the variables independently associated with the risk of death while awaiting in the transplant list were: total bilirubin, INR, serum sodium, categorized age and ascites. Patients with

ascites presented a mortality rate of around 20%, in average 90 days after being listed. Prognostic factors related with the mortality attributable to ascites were not addressed.⁸

In cirrhotic adults, after the emergence of ascites, the probability of survival at one and five years is estimated in 85% and 56.5%, respectively.⁴ Somsok et al studied the effects of moderate ascites over survival of cirrhotic adults listed for liver transplantation. At the end of 90 days, following registration, around 8% of their patients died. Mortality was higher in patients with moderate ascites than in those with small ascites or those without ascites.¹⁵ In the present cohort, in which all patients had moderate or severe ascites, nearly 88% of the sample died or underwent liver transplantation during the follow-up period, and thus, the impact of ascites development over mortality appears to be more severe in the pediatric population, who develops severe synthetic liver dysfunction in a unique period of life.¹⁶

A total bilirubin serum level of 10 mg/dL or higher was an independent predictor of survival (OD = 2.8), probably expressing the progression of biliary disease. Some factors predict the need of transplantation in these patients, such as the persistence of progressive cholestasis, which is one of the most important, reflecting poor bile drainage.¹⁷ Total bilirubin has recently been suggested as an important non-invasive marker of liver fibrosis in BA.¹⁸

A hundred percent of our patients with a prolonged INR died or underwent liver transplantation during the follow up. Although some authors recognized technical limitations, INR seems to present a significant correlation with the mortality risk in patients with end-stage liver disease.¹⁹

Serum sodium concentration < 130 mEq/L has been identified as an independent predictor of mortality in both adult and children patients with cirrhosis.⁴

⁷⁻⁸⁻²⁰ In our study, serum sodium was not observed to be an independent predictor ($p=.07$), probably because of the small number of patients included in the analysis.

The pediatric end-stage liver disease (PELD) model accurately estimates 90-day waitlist mortality for pediatric liver transplant candidates. All variables to obtain this score (age, nutritional status, INR, serum albumin and total bilirubin) were included in the univariate analysis. Despite PELD score had reached statistical significance, it was not included in multivariate proportional-hazard Cox regression because analysis includes these variables which had been already analyzed individually.

The reduced number of patients included for analysis and the retrospective scenario that may be seen as limitations of this study are explained by the fact that BA is an infrequent disease. Additionally, the few numbers of patients with dilutional hyponatremia did not allow us to determine the impact of this variable.

According to this study, the emergence of ascites in children with BA represents a hallmark regarding severity of liver disease, indicating the need of an early liver transplant since most of the studied patients lost their native liver in the first months of follow up.

In conclusion, the span of native liver survival in children with biliary atresia and ascites was extremely short. INR and total bilirubin were related with death or the need of liver transplantation in our patients.

References

1. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Salerno F, Vandelli C, De Luca M, et al. Mortality Risk According to Different Clinical Characteristics of First Episode of Liver Decompensation in Cirrhotic Patients: A nationwide, Prospective, 3-Year Follow-Up Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1112-1122.
2. Hsu SJ, Huang HC. Management of ascites in patients with liver cirrhosis: Recent evidence and controversies. *Journal of the Chinese Medical Association* 2013;76:123-130.
3. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27:11-20.
4. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
5. Moore CM, Thiel DHV. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 2013;5:251-263.
6. Ywakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:281-291.
7. Carey RG, Bucuvalas JC, Balistreri WF, Nick TG, Ryckman FR, Yazigi N. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14:115-120.
8. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, Danesi V, Guimaraes T, Porta A, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2013;59:1964-1971.

9. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704-1713.
10. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
11. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-181.
12. Barshes RN, Lee TC, Udell IW, O'Mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, et al. The Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Model as a Predictor of Survival Benefit and Posttransplant Survival in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation* 2006;12:475-480.
13. Khalil BA, Perera MT, Mirza DF. Management of biliary atresia. *Eur J Ped* 2010;169:395-402.
14. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RHJ, Man RA. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. *Neth J Med* 2013;71:170-173.
15. Somsok M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW. Moderate Ascites Identifies Patients With Low Model for End-Stage Liver Disease Scores Awaiting Liver Transplantation Who Have a High Mortality Risk. *Liver Transplantation* 2011;17:129-136.
16. Leonis M, Balistreri WF. Evaluation and Management of End-Stage Liver Disease in Children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-1751.
17. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Sem Ped Surg* 2012;21:175-184.

18. Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, et al. Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: Development of a novel scoring system using histology and standard liver tests. *J Hepatol* 2014;60:1242-1248.
19. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:105-115.
20. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.

TABLES

Table I. Baseline characteristics in the 44 cirrhotic children with Biliary Atresia

Variables	
Age (months)	7 (6.0-9.8)
Female	27 (61.4%)
Ascites grade	
2	30 (68.2%)
3	14 (31.8%)
PELD Score	22 (15.3-31.3)
Z-score of height	-2.18 (\pm 1.20)
Bilirubin (g/dL)	16 (\pm 8.9)
Serum Albumin (g/dL)	2.7 (\pm .5)
INR	1.50 (1.27-2.38)
Serum Sodium (mEq/L)	133.5 (\pm 5.5)

PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease; INR, International Normalized Ratio
Variables were expressed frequency (%), mean \pm standard deviation or median and interquartile interval (percentile 25 and 75).

Table II. Factors correlating with actuarial probability of survival with native liver in children with Biliary Atresia and ascites (Database and medical records at the time of ascites diagnosis)

	n	Actuarial probability	
		1 year	<i>p</i> value Univariate ^a
Age (months)			
≤ 12	38	18.9	
> 12	6	.0	NS
PELD score			
≤ 18	17	28.6	
> 18	27	8.1	.017
INR			
< 1.7	15	24.7	
≥ 1.7	29	.0	<.001
Bilirubin (mg/dL)			
≤ 10	11	40.0	
> 10	33	7.8	.006
Serum albumin (g/dL)			
< 2.8	21	19.0	
≥ 2.8	23	11.3	NS
Height for age Z-score			
≤ -2	25	15.7	
> -2	18	11.1	NS
Serum sodium (mEq/L)			
≥ 130	37	18.9	
< 130	7	.0	< .001

^aLog-rank test.

PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease; INR, International Normalized Ratio

Table III. Multivariate Cox proportional hazard test showing independent variables correlating with actuarial probability of survival with native liver

Variable	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
INR	2.8	1.2 – 6.8	.02
Bilirubin	2.8	1.2 – 6.6	.01
Serum sodium	2.7	.91 – 7.9	.07

INR, International Normalized Ratio

FIGURE

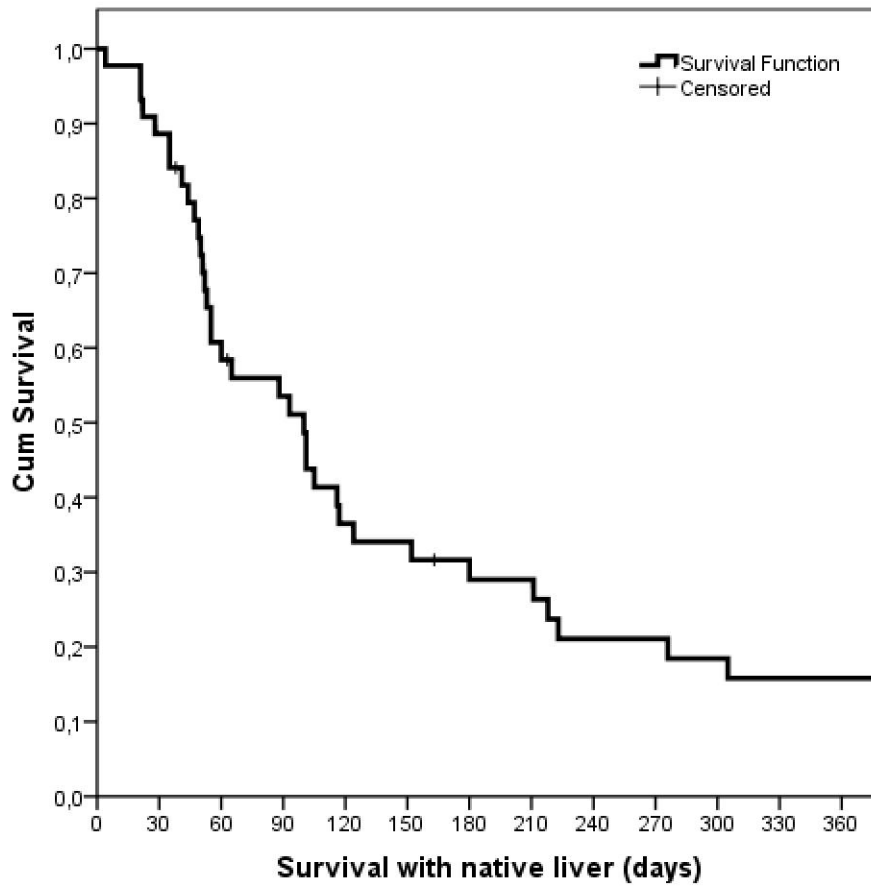


Figure 1. Probability of overall survival with native liver at 1 year

CONCLUSÕES

1. Em nosso estudo, de um total de 114 crianças diagnosticadas com atresia biliar, 44 evoluíram com ascites graus 2 ou 3 durante o curso de sua doença.
2. A mediana de idade dos pacientes incluídos na amostra foi 7 meses, sendo a maioria do sexo feminino.
3. Dentre as variáveis estudadas, o estado nutricional, os níveis séricos de albumina, bem como a idade não foram identificadas como fatores preditores associados ao risco aumentado de perda do fígado nativo durante o período de seguimento.
4. A sobrevida com o fígado nativo em 1 ano em crianças com cirrose por AB após o surgimento de ascites graus 2 e 3 foi 15,8%.
5. As variáveis associadas ao risco aumentado de perda do fígado nativo em 1 ano foram: escore PELD, INR, níveis séricos de sódio e bilirrubinas totais. Após análise multivariada, estiveram independentemente associadas a este desfecho: INR e bilirrubinas totais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Caring for children brings many joys to the day of a pediatrician: sound nutritional guidance to foster growth, immunization to prevent infectious disease, timely use of antibiotics for an acute illness. But the encounter with an infant with jaundice and pale stools breaks a smooth day and heightens the fear of danger: does the infant have biliary atresia? Often, these clinical signs develop in otherwise asymptomatic infants and during a time when parents are enjoying the new family member. Yet, they may represent the hallmarks of a disease of devastating consequences to the infant if untreated. And even when treated, the diagnosis of biliary atresia brings challenging times for the infant, for the family, and for the pediatrician.”

Bezerra JA. J Pediatr (Rio J). 2010;86(6):445-447.

Este estudo teve como objetivo responder a duas questões não elucidadas em crianças portadoras de cirrose por AB: qual o impacto na sobrevida com o fígado nativo após o surgimento de ascite moderada ou tensa e quais os fatores clínicos e laboratoriais relacionados ao desfecho “perda do fígado nativo”. No momento da confecção do projeto, as hipóteses foram que a sobrevida com o fígado nativo na população proposta para o estudo, seria pequena e menor do que aquela observada na população adulta e que os pacientes mais jovens (metabolicamente e imunologicamente mais vulneráveis), com menor fluxo biliar (expresso pela bilirrubina total) e menor síntese hepática seriam aqueles com maior chance de morte ou necessidade de transplante. Estas últimas características foram agrupadas no conceito de sobrevida com o fígado nativo. Optamos também por incluir na análise do que chamamos fatores preditores de sobrevida com o fígado nativo, o critério PELD para alocação de fígado em pacientes menores de 12 anos. Embora, o conceito

de sobrevida com o fígado nativo não seja familiar aos hepatologistas que lidam com os pacientes adultos, ele é bastante utilizado nos estudos que envolvem crianças e mesmo adolescentes.

Nosso estudo incluiu 44 crianças selecionadas a partir de um grupo de 114 com AB cadastradas prospectivamente no banco de dados da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA. Para os fins propostos, nenhuma criança foi excluída por falta de dados.

Como suspeitávamos, a sobrevida com o fígado nativo após o surgimento de ascite graus 2 e 3 foi extremamente baixa na população estudada e inferior aquela relatada em adultos. A maioria dos pacientes perdeu seu fígado nativo ainda nos primeiros meses de seguimento (90-120 dias), como evidenciado na curva de sobrevida apresentada na sessão “Artigo Científico”.

Bruno e colaboradores, avaliaram o risco de mortalidade de adultos cirróticos após o primeiro episódio de ascite clínica ou ultrassonográfica, sangramento por ruptura de varizes esofágicas, encefalopatia hepática ou *acute-on-chronic liver failure*. Foram estudados 490 pacientes consecutivos (idade de $60,9 \pm 12,6$ anos), os quais foram acompanhados por um período médio de 33 meses. Cerca de 77% dos pacientes apresentavam ascite. A incidência cumulativa de morte ou transplante (sobrevida com o fígado nativo) após 1, 2, e 3 anos foi respectivamente de 17%, 31% e 41% naqueles pacientes com ascite evidente³⁶.

Somsok e colaboradores avaliaram o risco de mortalidade em 90 dias de cirróticos adultos com ascite moderada em lista de espera para transplante, classificados quanto à gravidade pelos escores MELD ou MELD-Na. Observaram que a mortalidade foi maior em pacientes com ascite moderada (15,4% *versus* 6,0%,

P <0,0001), e esse risco persistiu apesar dos ajustes para MELD e MELD-Na ⁵⁵. A mortalidade em lista de espera dos nossos pacientes com ascite grau 2 foi de 52%.

Não incluímos neste estudo pacientes com ascite grau 1, da mesma forma como não comparamos a sobrevida com o fígado nativo de pacientes com e sem ascite. A probabilidade de subestimativa desses pacientes em uma análise retrospectiva, foi o que nos motivou a excluir este grupo. Na coorte italiana estudada por Bruno e colaboradores, as incidências cumulativas de perda do fígado nativo em adultos com ascite grau 1 em 1, 2 e 3 anos foram, respectivamente, 10%, 18% e 25% ³⁶.

Indubitavelmente, a comparação de pacientes com uma mesma entidade clínica, de alta morbidade e mortalidade e com características dicotômicas (com e sem ascite), reforçaria o poder do evento em estudo sobre o desfecho avaliado. É evidente que em cirróticos qualquer evidência de descompensação se traduz em um marco decisivo no curso da doença. A inclusão de pacientes sem ascite justificaria a comparação da mortalidade entre cirróticos compensados e descompensados, cujos resultados já são conhecidos. Confirmamos com este estudo que, na amostra estudada, os pacientes com menor fluxo biliar e menor síntese hepática seriam aqueles com maior chance de morte ou necessidade de transplante (razão de chance = 2,8 para ambos os eventos). Entretanto, a idade e o estado nutricional não foram capazes de diferenciar os pacientes quanto ao prognóstico. A análise da tabela II do artigo apresentado, fornece uma explicação para estes resultados: a amostra foi constituída basicamente de menores de 1 ano e desnutridos, sem força estatística de comparação. Esperávamos que os valores de albumina sérica, como prova de síntese, diferenciasssem os pacientes. Novamente, o número de pacientes com concentrações de albumina maior ou menor do que 2,8 g/dL foi muito semelhante. Vale ressaltar que

todos os pacientes incluídos, tiveram os seus dados coletados à admissão do primeiro episódio de ascite e antes de qualquer intervenção terapêutica (albumina, diuréticos, antibióticos).

Alguns dos fatores preditores associados à piora na sobrevida com o fígado nativo em nossa população são semelhantes aos já anteriormente estudados. Em análise multivariada, bilirrubinas totais e INR foram variáveis independentes, sendo que 100% dos pacientes com $\text{INR} \geq 1,7$ perderam seu fígado nativo durante o período de seguimento. A existência de HD foi identificada como fator associado à mortalidade em dois estudos de importante impacto envolvendo crianças em lista de espera para transplante hepático, como já comentado. Entretanto, em nossa amostra, o reduzido número de pacientes com sódio sérico inferior a 130mEq/L não nos permitiu determinar o impacto dessa variável. Acreditamos que este impacto exista e seja um preditor independente de perda do fígado nativo. Demonstramos que algumas características das crianças com cirrose por AB à primeira admissão por ascite graus 2 ou 3, implica em necessidade urgente de transplante de fígado.

Nossos resultados são inéditos no que se refere à avaliação da sobrevida com o fígado nativo após o surgimento de ascite graus 2 ou 3 em crianças com cirrose por AB e à identificação de fatores preditores associados a este desfecho. Portanto, foram limitações: o desenho retrospectivo e o tamanho reduzido da amostra.

Durante o período de seguimento destes pacientes foram observadas complicações tais como: HD (83,6%), encefalopatia hepática (59,7%), PBE (36,9%), sangramento digestivo (53%) e ascite refratária (24%). A maioria dessas complicações ocorreram nos primeiros 60 dias após o surgimento da ascite. Como ainda são escassos estudos envolvendo esses temas nesta população, nos propusemos a estudá-los, sendo objeto de um segundo artigo, ainda sob redação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://www.who.int/ceh/capacity/Children_are_not_little_adults.pdf (acesso: 09/08/2014)
2. Balistreri WF. Growth and development of a new Subspeciality: Pediatric Hepatology. *Hepatology*, 2013;58:458-476.
3. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, et al. Medical Status of 219 Children with Biliary Atresia Surviving Long-Term with their Native Livers: Results from a North American Multicenter Consortium. *J Pediatr* 2014;165:539-546.
4. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of Corticosteroids After Hepatopertoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia – The START randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311:1750-1759.
5. Rahimi RS, Rockey DC. End-stage liver disease complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:257-263.
6. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-1449.
7. Carey RG, Bucuvalas JC, Balistreri WF, Nick TG, Ryckman FR, Yazigi N. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14:115-120.
8. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, Danesi V, Chapchap P, Neto JS, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2014;59:1964-1971.
9. Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis* 2012;16:285-299.

10. Chung C, Iwakiri Y. The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:99-104.
11. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
12. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27:11–20.
13. Hsu SJ, Huang HC. Management of ascites in patients with liver cirrhosis: Recent evidence and controversies. *Journal of the Chinese Medical Association* 2013;76:123-130.
14. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RHJ, Man RA. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. *Neth J Med* 2013;71:170-173.
15. Santos JL, Carvalho E, Bezerra JA. Advances in biliary atresia: from patient care to research. *Braz J Med Biol Res* 2010;31:911-919.
16. de Souza AF, Meurer L, da Silveira TR, Gregório C, Matte U, Santos JL, et al. Angiopoietin 1 and angiopoietin 2 are associated with medial thickening of hepatic arterial branches in biliary atresia. *Pediatric Research* 2014;75:22-28.
17. Zhao D, Long XD, Xia Q. Recent Advances in Etiology of Biliary Atresia. *Clinical Pediatrics* 2014; 1-9 (Commentary).
18. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704-1713.
19. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinski KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:344-354.

20. Gallo A, Esquivel CO. Current opinions for management of biliary atresia. *Pediatr Transplantation* 2013;17:95-98.
21. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, Gayotto LC. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10:793-799.
22. Santos JL & Silveira TR. Atresia Biliar. In: *Hepatologia em Pediatria*. Silva LR, Ferreira CT, de Carvalho E eds. Barueri-SP: Manole, 2012, p 279.
23. Khalil BA, Mirza DF, et al. Management of biliary atresia. *Eur J Ped* 2010;169:395-402.
24. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:443-450.
25. Wong KKY, Chung PHY, Chan IHY, Lan LCL, Tam PKH. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:631-634.
26. De Carvalho E, Santos JL, da Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr* 2010;86:473-479.
27. Kieling CO, Santos JL, Vieira SMG, Ferreira CT, Linhares ARR, da Silveira TR, et al. *J Pediatr* 2008;84:436-441.
28. Tessier MEM, Harpavat S, Shepherd RW, Hiremath GS, Brandt ML, Goss JA, et al. Beyond the Pediatric end-stage liver disease system: Solutions for infants with biliary atresia requiring liver transplant. *World J Gastroenterol* 2014;20:11062-11068.
29. Japanese Biliary Atresia Society. Multicenter randomized trial of postoperative

- corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1091–1095.
30. Liou IW. Management of End-stage Liver Disease. *Med Clin N Am* 2014;98:119-152.
 31. Lubel JS, Herath G, Burrel LM, Angus PW. Liver disease and the renin–angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23:1327–1338.
 32. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2555-2563.
 33. Krag A, Møller S, Pedersen EB, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Bendtsen F. Impaired free water excretion in child C cirrhosis and ascites: relations to distal tubular function and the vasopressin system. *Liver Int* 2010;30:1364-1370.
 34. Lee S, Park H, Moon SB, Jung SM, Kim JM, Kwon CHD, et al. Long-term results of biliary atresia in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 2013;29:1297-1301.
 35. Moore CM, Thiel DHV. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 2013;5:251-263.
 36. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Salerno F, Maisonneuve P, Almasio PL, et al. Mortality Risk According to Different Clinical Characteristics of First Episode of Liver Decomensation in Cirrhotic Patients: A nationwide, Prospective, 3-Year Follow-Up Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1112-1122.
 37. de Araujo A, Alvares-da-Silva MR. Akin criteria as a predictor of mortality in cirrhotic patients after spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol* 2014; 13:390-395.

38. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010;53:397-417.
39. Orman ES, Hayashi PH, Bataller R, Barritt IV AS. Paracentesis Is Associated With Reduced Mortality in Patients Hospitalized With Cirrhosis and Ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:496–503.
40. Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr* 2006;73:819-824.
41. Ywakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:281-291.
42. Kashani A, Landaverde C, Médici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *Q J Med* 2008;101:71–85.
43. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
44. Vieira SMG, Matte U, Kieling CO, Barth AF, Ferreira CT, da Silveira TR, et al. Infected and Noninfected Ascites in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;40:289–294.
45. Guedes RR, Kieling CO, Matte U, Vieira SMG. Spontaneous bacterial peritonitis: new perspectives. *Revista da AMRIGS* 2012;56:260-267.
46. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
47. Kwo PY. Management of hyponatremia in clinical hepatology practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:382.
48. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ,

- et al. Persistent Ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
49. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-39.
50. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-343.
51. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652–1660.
52. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver transplantation* 2007;13:1174-1180.
53. Marroni CP, Brandão AM, Hennigen AW, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: a single center experience in southern Brazil. *Clin Transplant* 2012;26:395-401.
54. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:105-115.
55. Somsok M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW. Moderate Ascites Identifies Patients With Low Model for End-Stage Liver Disease

- Scores Awaiting Liver Transplantation Who Have a High Mortality Risk. *Liver Transplantation* 2011;17:129-136.
56. Barshes RN, Lee TC, Udell IW, Carter BA, Goss JA, et al. The Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Model as a Predictor of Survival Benefit and Posttransplant Survival in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation* 2006;12:475-480.
57. Leonis M, Balistreri WF. Evaluation and Management of End-Stage Liver Disease in Children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-1751.
58. Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, Bucuvalas J, Magee JC, McDiarmid SV, et al. Biliary atresia: clinical profiles, risk factors and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. *J Pediatr* 2005;147:180-185.
59. Cardenas A, Arroyo V. Management of ascites and hydrothorax. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:55-75.

Anexo I

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto: Preditores de sobrevida com o fígado nativo após o surgimento de ascite moderada e grave em crianças com atresia biliar

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução deste projeto. As informações serão somente divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 17 de setembro de 2012.

Renata Rostirola Guedes

Sandra Maria Gonçalves Vieira

Anexo II

Carta-resposta da submissão do artigo à revista *The Journal of Pediatrics*

Dear Ms. Guedes,

Your submission entitled "Ascites in Cirrhosis due to Biliary Atresia: Predictors of Survival with the Native Liver" has been received by The Journal of Pediatrics. If your Letter of Submission did not explicitly include the following elements, please respond to this e-mail with any necessary statements. Without these elements, we will not be able to process your submission:

* Disclosure of any prior publications or submissions (excluding rejected submissions) with any overlapping information, including studies and patients; a copy of the work(s) must be uploaded -OR- If there are no prior publications or submissions with any overlapping information, provide the following statement: "There are no prior publications or submissions with any overlapping information, including studies and patients." Additional information is available at <http://jpedis.com/authorinfo#dup>;

* A statement that the manuscript has not been and will not be submitted to any other journal while it is under consideration by The Journal of Pediatrics;

* A statement of any potential conflict of interest, real or perceived; this includes a description of the role of the study sponsor(s), if any, in: (1) study design; (2) the collection, analysis, and interpretation of data; (3) the writing of the report; and (4) the decision to submit the paper for publication. Include statements even when the sponsor had no involvement in the above matters. This information must also appear on the title page of the manuscript. Additional information is available at <http://jpedis.com/authorinfo#conf>;

* The name of the person who wrote the first draft of the manuscript, as well as a statement of whether an honorarium, grant, or other form of payment was given to anyone to produce the manuscript. This information must also appear on the title page of the manuscript;

* A statement that each author listed on the manuscript has seen and approved the submission of this version of the manuscript and takes full responsibility for the manuscript; if more than 6 authors, an explanation of the contributions of each author must be provided. Additional information is available at <http://jpedis.com/authorinfo#auth>.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial System as an author.

The URL is <http://ees.elsevier.com/jpedis/>.

If you need to retrieve password details, please go to:

http://ees.elsevier.com/jpedis/automail_query.asp

(For assistance with using the Elsevier Editorial System, log in and click on "Help" in the menu at the top of the page and then "Author Help" in the pop-up window.)

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned. Please refer to this number in all correspondence.

Thank you for submitting your work to The Journal of Pediatrics.

Sincerely,

The Journal of Pediatrics

Editorial Staff

journal.pediatrics@cchmc.org

<http://ees.elsevier.com/jpedis/>