



ARTIGO ORIGINAL

Evolução dos pacientes pediátricos avaliados para transplante hepático***Follow-up of pediatric patients evaluated for liver transplantation***

**Cristina T. Ferreira¹, Sandra M.G. Vieira¹, Carlos Kieling¹, Elza D. Mello¹,
Carmen M. Santos¹, Carla Silveira², Maria G. Grossini³, Ana E. Silveira³, Hilberto Almeida⁴,
Maria L. Zanotelli⁴, Guido Cantisani⁴, Themis R. Silveira⁵**

Resumo

Objetivo: Analisar a evolução de pacientes pediátricos avaliados para Transplante Hepático.

Métodos: Foram revisados os prontuários das primeiras 65 crianças e adolescentes portadores de hepatopatias crônicas, com idades de 5 meses a 19 anos ($x = 6,8$ anos), que foram avaliados, de agosto de 1994 a março de 1996, para realizar transplante de fígado. Os dados colhidos foram referentes às características demográficas dos pacientes, causa da hepatopatia, avaliação psicossocial dos pacientes e de seus responsáveis e avaliação clínico-laboratorial. De acordo com a gravidade da doença, os pacientes foram classificados como ativos (aguardando doação), em avaliação, inativos (hepatopatia compensada) e excluídos por motivos psicossociais, médicos ou por má indicação.

Resultados: Oito pacientes (12%) foram transplantados, sendo que somente um foi ao óbito. Sete (11%) morreram enquanto estavam sendo avaliados ou aguardando um órgão. Dez pacientes (15%) foram excluídos da lista de espera: 6 por problemas sociais e 4 por problemas médicos. Nenhum paciente foi afastado por indicação incorreta. Seis pacientes estão em lista ativa, aguardando doador. Dos outros pacientes, 23 (35%) estão em avaliação e 11 (17%) estão como inativos na lista.

Conclusões: Onze pacientes (17%) não foram submetidos a transplante devido ao avançado grau da hepatopatia. Enfatizamos a importância da doação de órgãos e o encaminhamento precoce dos pacientes.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(2): 75-79: transplante hepático pediátrico, hepatopatia crônica em criança.

Introdução

O transplante de fígado melhorou dramaticamente a taxa de sobrevida das crianças e adolescentes com doenças hepáticas terminais¹. Pacientes que antigamente tinham

Abstract

Objective: To analyze the evolution of pediatric patients chosen for hepatic transplantation.

Methods: A review was made of the clinical charts of the first 65 children and adolescents with chronic liver disease, aged 5 months to 19 years ($X = 6.8\%$), chosen for liver transplantation during the period of August 1994 to March 1996. Data refer to the patients' demographic characteristics, etiology of their liver disease, their psychosocial situation and of their parents, and their clinical and laboratorial evaluation. According to the severity of the disease, patients were classified as active (waiting for a donor), in evaluation, inactive (compensated liver disease), and excluded for psychosocial or medical conditions, or because of bad indication.

Results: Eight patients (12%) received transplantation, and one of them died. Seven (11%) died when in evaluation or waiting for a donor. Ten patients (15%) were excluded from the waiting list: 6 for social problems, and 4 for medical problems. No patient was excluded for bad indication. Six patients are in the active list, waiting for donor. The other 23 patients (35%) are in evaluation, and 11 (17%) are classified as inactive in the waiting list.

Conclusions: Eleven patients (17%) were not operated on due to the advanced stage of the liver disease. We emphasize the necessity of organ donation, and the early contact of the patients with a reference center.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(2): 75-79: pediatric liver transplantation, chronic liver disease.

prognóstico obrigatoriamente fatal hoje podem ser submetidos a um transplante hepático que apresenta 85 a 90% de sobrevida após 1 ano, na maior parte dos centros^{1,2}.

Os critérios de seleção dos candidatos ao transplante hepático determinam em grande parte as taxas de sucesso desse tratamento em um determinado centro³. A tarefa de definir quais pacientes vão necessitar e se beneficiar com um transplante e quando ele deve ser realizado não é simples e é o objetivo primeiro do processo de avaliação¹.

Concordamos com Whittington e Alonso⁴ quando dizem que os fatores que indicam a necessidade de um

1. Gastroenterologista Pediátrico do Programa de THI.

2. Nutricionista do Programa de THI.

3. Assistente Social do Programa de THI.

4. Cirurgião do Programa de THI.

5. Coordenadora do Programa de THI.

Serviço de Pediatria. Unidade de Gastroenterologia Pediátrica. Programa de Transplante Hepático Infantil (THI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.

transplante devem ser classificados em: a) hepatopatia primária com progressão para falência hepática; b) doença hepática não progressiva, mas que apresenta uma morbidade que ultrapassa os riscos do transplante; c) erro inato do metabolismo cuja deficiência enzimática possa ser corrigida pelo transplante (ex.: Crigler-Najar, Wilson). Mais raramente, há indicação para doença hepática secundária à Fibrose Cística e a tumores malignos do fígado. Quando o paciente apresenta qualquer uma dessas indicações, deve ser encaminhado o mais brevemente possível para ser avaliado para transplante hepático⁴, e o melhor momento para enviar o paciente será, portanto, imediatamente após o diagnóstico de uma dessas situações⁴.

A progressiva melhora na sobrevida dos transplantes de órgãos tem levado a um número cada vez maior de pacientes que aguardam transplantes como opção para tratamento de uma doença terminal. Dessa forma, o número de pacientes inscritos nas listas de espera para realizar transplante vem crescendo, fazendo com que aproximadamente um terço dos pacientes morra enquanto aguarda órgãos⁵. Ainda hoje, em numerosos centros, o risco de morte é maior nas listas de espera do que após o transplante, e muitas crianças ainda morrem antes mesmo de estarem inscritas em uma lista de espera para transplante hepático⁶. O inadequado número de transplantes não é atribuído somente à falta de doadores, mas também à dificuldade de transformar potenciais doadores cadavéricos em doadores efetivos⁵.

O objetivo do presente trabalho é analisar a evolução dos primeiros 65 pacientes avaliados no Programa de Transplante Hepático Infantil (THI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Pacientes e Métodos

Entre agosto de 1994 e março de 1996, 65 crianças e adolescentes, portadores de hepatopatias crônicas, foram avaliados no Serviço de Pediatria, Unidade de Gastroenterologia, Programa de THI, do HCPA. Desses pacientes, 33 eram do sexo masculino (51%) e 59 eram brancos (91%). As idades variaram de 5 meses a 19 anos, com uma média de 6,8 anos. A distribuição dos pacientes por idade é mostrada na Figura 1.

A maior parte dos pacientes, ou seja, 34 (52%) era proveniente do interior do Estado, enquanto que 28 (43%) eram da Grande Porto Alegre e 3 pacientes (5%) eram provenientes de Santa Catarina.

Trinta crianças (46%) eram portadoras de Cirrose Biliar Secundária à Atresia das Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH), 13 (20%) de Cirrose Criptogênica, 5 (8%) de Hepatite Crônica Ativa Auto-Imune. Quatro pacientes (6%) eram portadores de Ductopenia, sendo 2 do tipo Sindromática (Alagille) e 2 do tipo Não-Sindromática. Outras 4 crianças eram portadoras de Trombose da Veia Porta. Três pacientes (5%) apresentavam Colangite Esclerosante, sendo 1 do tipo primária e 2 associadas à Retocolite Ulcerativa e Histiocitose das Células de Langerhans. Dois meninos

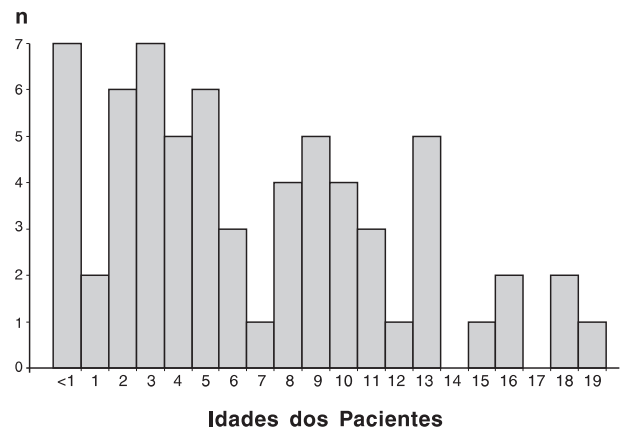


Figura 1 - Idades dos pacientes em lista de espera para transplante hepático

(3%) eram portadores de Hepatopatia Crônica secundária à Deficiência de Alfa-1-Antitripsina e os outros 4 pacientes eram portadores de Fibrose Hepática Congênita, Hipertensão Porta Idiopática, Glicogenose e Tirosinemia. A distribuição dos pacientes de acordo com a doença de base está representada na Figura 2. Os pacientes foram categorizados em: a) ativos (aguardando doação), b) em avaliação, c) inativos (hepatopatia compensada) e d) excluídos por motivos psicossociais, médicos ou má indicação.

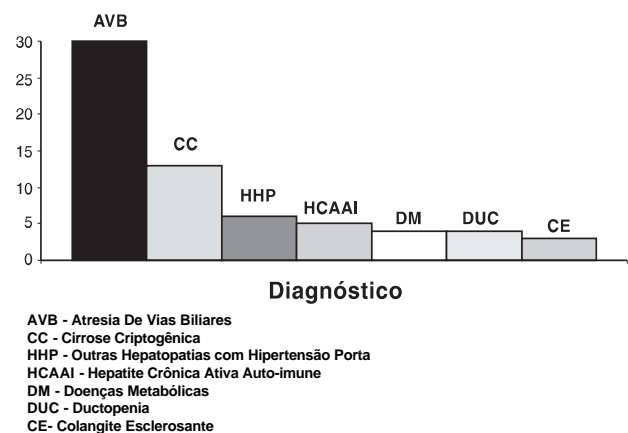


Figura 2 - Diagnósticos dos pacientes em lista de espera para transplante hepático

Resultados

Dos 65 pacientes avaliados, 8 (12%) foram transplantados. Três adolescentes foram enviados para o Programa de Transplante Hepático de Adultos da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e 5 tiveram o procedimento realiza-

do no Programa de Transplante Hepático Infantil do HCPA. Dos 5 pacientes transplantados no HCPA, o paciente de número 1 foi submetido a transplante em março de 1995. Devido a complicações severas, foi retransplantado em julho, vindo a falecer em agosto do mesmo ano. Os outros 4 apresentaram excelente evolução 9 meses, 6 meses, 4 meses e 2 meses após o transplante. Os pacientes que não foram operados no HCPA também apresentaram uma boa evolução 20, 8 e 2 meses após o transplante.

Sete crianças (11%) morreram aguardando o transplante, em consequência da descompensação de suas doenças de base: Cirrose Secundária à AVBEH em 5, Ductopenia Não-Sindromática em 1 e Tirosinemia em 1.

Dez pacientes (15%) foram excluídos da lista de espera. Nenhum foi afastado da lista por indicação incorreta. Seis o foram por problemas sociais e 4 por problemas médicos, ou seja, já não apresentavam condições clínicas viáveis para a realização do transplante. Os problemas sociais apresentados pelos pacientes foram, em um caso, pais com doença psiquiátrica grave, sem a presença no meio familiar de outra pessoa que pudesse encarregar-se do paciente. Em relação aos outros 5 pacientes, as condições socioeconômicas da família eram tão precárias que o acompanhamento do paciente poderia ficar comprometido, apesar da completa gratuidade do tratamento.

Temos, no presente momento (março de 1996), 23 pacientes (35%) em avaliação, isto é, completando toda a investigação pré-transplante, e 11 (17%), que se apresentam em bom estado geral, já tendo realizado todos os exames (Lista Inativa). O protocolo (Figura 3) utilizado rotineiramente para a investigação pré-transplante consiste em avaliação laboratorial bioquímica, imunológica e microbiológica, avaliação nutricional e metabólica, avaliação neuro-cardio e pneumológica. Outros sistemas orgânicos são investigados quando necessário. A avaliação radiológica é fundamental, assim como a avaliação psiquiátrica e social dos pacientes e seus pais.

Seis crianças estão em Lista Ativa, ou seja, devem ser transplantadas a qualquer momento, estando à espera apenas de doadores.

Discussão

Os pacientes pediátricos portadores de hepatopatias progressivas e irreversíveis desenvolvem complicações clínicas significativas e muitas vezes devastadoras dentro de períodos de tempo relativamente curtos¹.

É da maior importância identificar os pacientes mais prováveis de evoluir para a falência hepática, pois o período de espera para os candidatos a um transplante de fígado pode ser longo. As crianças menores e os pacientes do grupo sanguíneo O são os mais atingidos³.

O melhor momento para enviar um paciente para um centro de referência é tão logo esse paciente seja identificado como portador de uma hepatopatia que vai necessitar transplante⁷. Nem sempre é fácil separar os pacientes

encaminhados precocemente daqueles que o são tardiamente. Esses últimos apresentarão complicações difíceis de controlar no momento do transplante, apresentando um risco muito maior de mortalidade peri e pós-operatória⁸.

Concordamos com Kleinman² e Paradis³ que as crianças devem ser colocadas em lista ativa quando há uma deterioração clínica progressiva e irreversível. Sinais de descompensação hepática, uma qualidade de vida inaceitável (prurido, desnutrição, raquitismo ou neuropatia) são indicadores importantes do momento adequado do transplante ao lado da ausência de contra-indicações formais.

Na criança, a escolha do momento do transplante hepático pode ser considerada diferente daquela do adulto, já que o objetivo é de oferecer, através da cirurgia, uma vida normal por um período de tempo maior. Deve-se restaurar o crescimento físico e desenvolvimento intelectual, assim como promover a escolaridade, antes que sejam alterados de maneira prolongada e irreversível pela doença de base. Por essas razões, é conveniente realizar o transplante nas melhores condições, com os melhores doadores e, se possível, fora da urgência⁹.

Os resultados são melhores nas crianças transplantadas depois de 1 ano de idade ou com peso superior a 10 kg e quando o procedimento é realizado eletivamente, não de urgência^{7,10}. Sabe-se que os receptores com um melhor estado nutricional apresentam menos complicações cirúrgicas e infecciosas severas, requerendo menor número de retransplantes. A taxa de evolução para o óbito também é significativamente menor¹¹.

Em relação às indicações atuais de transplante hepático para crianças, em primeiro lugar estão as hepatopatias colestatísticas crônicas, dentre as quais a AVBEH representa de 50 a 70% em todos os centros^{9,11}. Em segundo lugar estão as doenças metabólicas, nas quais, ocasionalmente, a estrutura hepática não está primariamente alterada (por exemplo, Doença de Crigler-Najar). As falências hepáticas fulminantes, representadas principalmente pelas hepatites virais, constituem o terceiro grupo. Há ainda, de acordo com a literatura, indicações de transplantes em caso de tumores que, quando confinados ao fígado, apresentam excelentes taxas de sobrevivência a curto prazo¹². No entanto, causam a morte dos pacientes em 50% dos casos por recorrência¹².

Em nossa casuística, 46% das crianças em lista de espera são portadoras de cirrose biliar secundária à AVBEH. Dos 7 pacientes que foram ao óbito aguardando transplante, 5 eram também portadores dessa doença.

Especula-se que a raridade com que se consideram, na faixa etária pediátrica, as doenças do fígado entre as principais causas de morbi-mortalidade seja uma nítida subestimativa do problema. Lloyd-Still¹³, em Chicago, verificou que 6,6% dos óbitos em crianças estiveram relacionados a hepatopatias, e Silveira e colaboradores¹⁴, no HCPA, em Porto Alegre, obtiveram dados semelhantes. Os autores concluíram que 9% dos óbitos pediátricos no HCPA tive-

| | | |
|--|---------------------------|-----------------|
| Nº: | Data Preenchimento: | Registro: |
| NOME: | | |
| DATA NASCIMENTO: | | |
| IDADE: | | |
| Nome do Pai: | | |
| Nome da Mãe: | | |
| Telefones: | | |
| Endereço: | | |
| DIAGNÓSTICO: | | |
| PESO: | ALTURA: | |
| TIPO SANGÜÍNEO: | | |
| DADOS LABORATORIAIS: | | |
| MARCADORES VIRAIS: | | |
| BIÓPSIA HEPÁTICA: | | |
| ECOGRAFIA(s) ABDOMINAL(is): | | |
| DOPPLER: | | |
| TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA: | | |
| ARTERIOGRAFIA TRONCO CELÍACO COM FASE VENOSA: | | |
| ENDOSCOPIA(s) DIGESTIVA(s): | | |
| ESCLEROTERAPIA: | | |
| TRANSFUSÕES SANGÜÍNEAS: | | |
| CIRURGIAS ABDOMINAIS PRÉVIAS: | | |
| DOENÇAS PRÓPRIAS DA INFÂNCIA: | | |
| VACINAS: | | |
| AVALIAÇÕES: | | |
| Cardiológica (clínica, ECG, Rx, Ecocardio) | | |
| Neurológica (clínica, EEG) | | |
| Pneumológica | | |
| Odontológica | | |
| Cirúrgica | | |
| Socioeconômica | | |
| Psiquiátrica | | |
| INTERCORRÊNCIAS: (ascite, hemorragia, peritonite, encefalopatia) | | |
| CRITÉRIOS DE GRAVIDADE DA DOENÇA | | |
| MALATAK: | | |
| CHILD-PUGH: | | |
| UNOS: | | |
| TESTE DA CAFEÍNA: | | |

Figura 3 - Protocolo de Avaliação Pré-Transplante Hepático (Resumido)

ram como causa básica as hepatopatias. Dos 65 pacientes que entraram na presente lista de espera para transplante, 7 (11%) faleceram e 11 (17%) não foram submetidos ao procedimento pelo avançado estágio da hepatopatia. Porta e colaboradores, em São Paulo, de 1989 a 1996 tiveram 269 pacientes avaliados para Transplante Hepático. Desses, 135 entraram em lista de espera. Os outros 134 pacientes foram excluídos ou por más condições socioeconômico e culturais (48%), ou porque evoluíram ao óbito (52%). Dos

pacientes admitidos para Transplante Hepático, 96 eram portadores de cirrose biliar secundária à AVBEH, 8 de cirrose secundária à Deficiência a IAT, 8 de cirrose, 5 de colangite esclerosante, 4 de Doença dos Byler, 3 de Tirosinemia e os outros de causas variadas (comunicação pessoal).

A doença hepática terminal na faixa etária pediátrica é uma condição grave que se acompanha de hipertensão portal, hiperesplenismo, ascite e da possibilidade de seqü-

las permanentes, como retardo motor e mental. Se é possível evitar essas conseqüências desastrosas realizando precocemente um transplante hepático, não há razão para retardar o procedimento. A experiência da última década indica que o transplante hepático pediátrico não é somente um procedimento que salva vidas, mas uma modalidade terapêutica que melhora a qualidade de vida do paciente¹⁵. O desafio no transplante de fígado pediátrico continua sendo a disponibilidade de doadores viáveis, que é o fator limitante maior nos transplantes em geral. Dada a concentração urbana de nossa população, o número de doadores em potencial, adultos e crianças, não é pequeno. Uma análise sucinta do problema indica que muitos doadores são, na verdade, perdidos. Para Chapchap e cols.¹⁶, os fatores são múltiplos e incluem a rápida deterioração das condições hemodinâmicas, a falta de conhecimento dos programas de transplantes, temor de envolvimento emocional e médico-legal por parte dos intensivistas, recusa de doação dos familiares e outros¹⁶. Coelho e colaboradores¹⁷ avaliaram, na cidade de Curitiba, as opiniões e conhecimento de médicos intensivistas sobre doação de órgãos e concluíram que, embora eles sejam favoráveis à doação e estejam dispostos a participar ativamente na obtenção de consentimento de familiares para doação, o conhecimento básico sobre a legislação brasileira e os vários aspectos médicos do transplante é insatisfatório. Resta, portanto, fazer ampla e objetiva campanha educativa e de conscientização, tanto da população médica, quanto da população leiga¹⁶.

Enfatizamos, então, baseados no estudo desses pacientes e na literatura mundial, a importância da doação de órgãos e o encaminhamento precoce dos pacientes. Dos 5 pacientes transplantados no HCPA somente 1 foi ao óbito mas 4 apresentaram excelente evolução, com uma melhora evidente na qualidade de vida.

O futuro dos transplantes hepáticos pediátricos vai certamente envolver o uso crescente de doações intervivos e transplantes segmentares com o objetivo de resolver o problema das doações. Mais pesquisas nesse campo são aguardadas para contribuir com outras soluções ao problema. Transplantes interespécies (xenotransplantes) e transplantes de células são opções que acreditamos venham a se tornar realidade em um breve espaço de tempo.

Adendo: Em janeiro de 1997 foram realizados 15 Transplantes Hepáticos Pediátricos no HCPA; 4 pacientes já têm mais de 1 ano de evolução.

Referências bibliográficas

1. Ryckman FC, Ziegler MM, Pedersen SH, Dittrich V, Balistreri WF. Liver transplantation in children. In: Suchy FJ - Liver Disease in Children - Mosby-Year Book Inc. St Louis-Missouri, USA, 1994:930-950.

2. Kleinman RE, D'Agata ID, Vacanti JP. Liver transplantation. In: Allan Walker W, ed. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2ª Edition Mosby-Year Book Inc. USA, 1996:1340-1361.
3. Paradis K. Critères de décision de la transplantation hépatique dans les cholestases chroniques de l'enfant. *Pediatric* 1990;45:271s-274s.
4. Whittington PF, Alonso EM. General Criteria for Pediatric Transplantation. In: Busuttil RW and Klintmalm GB, ed. Transplantation of the Liver. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 159-175.
5. Vaz MLS, Piveta VM, Ramos OL, Pestana JOM. Aspectos práticos da captação de órgãos para transplante. *Rev Ass Med Brasil* 1995;41:401-405.
6. Rosenthal P, Podesta L, Sher L, Makowka L. Liver transplantation in children. *Am J Gastroenterol* 1994;89:480-492.
7. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications and pretransplant management. *J Pediatr* 1991;118:169-177.
8. Zetterman RK, McCashland TM. Long-term follow-up of the orthotopic liver transplantation patient. *Sem Liver Dis* 1995;15(2):173-180.
9. Dousset B, Houssin D. Greffes de Foie chez l'enfant. *Rev Prat (Paris)* 1994;44:1500-1507.
10. Chiyende J, Mowat AP. Liver transplantation. *Arch Dis Child* 1992;67:1124-1127.
11. Mieli-Vergani G, Mowat AP. Disorders of infancy and childhood. In: Williams R, ed. Practice of Liver Transplantation, Churchill Livingstone 1995;83-91.
12. Jurim O, Seu P, Busuttil RW. Pediatric liver transplantation. In: Maddrey WC, ed. Transplantation of the Liver. II Edition. Appleton e Longe-Norwalk-Connecticut 1995;145-170.
13. Lloyd-Still JD. Impact of orthotopic liver transplantation on mortality from pediatric liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:305-309.
14. Silveira TR, Hua CK, Koeche RP, Mello ED, Maia SM, Alves RS. Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias e 15 anos acompanhados no HCPA. Implicações para a instalação de um programa de transplante hepático. *AMRIGS* 1993;37:140-144.
15. Esquivel CD. Results: survival and quality of life after orthotopic liver transplantation in children. In: Busuttil RW, ed. Transplantation of the Liver. Saunders Company. Pennsylvania 1996:236-249.
16. Chapchap P, Carone Filho E, Porta G, Maksoud JG. Transplante hepático. In: Marcondes E. *Pediatria Básica VIII Edição*. Ed. Sarvier 1991:1738-1746.
17. Coelho JCU, Fontan RS, Pereira JC, Wiederkehr JC, Campos ACL, Zeni Neto C. Doação de órgãos: opinião e conhecimento de médicos intensivistas da cidade de Curitiba. *Rev. Ass Med Brasil* 1994; 40:36-38.

Endereço para correspondência:

Dra. Themis Reverbel da Silveira

HCPA - Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-007 - Porto Alegre - RS

Tel.: (051) 331.6699 R. 2486 - Fax: (051) 332.8324