Marta Celeste de Oliveira Mesquita

Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG

Belo Horizonte
2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Marta Celeste de Oliveira Mesquita

Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente como requisito parcial à obtenção do grau de mestre

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Co-orientadora: Mariza Leitão Valadadres Roquete

Belo Horizonte
2007

Mesquita, Marta Celeste de Oliveira
M585t Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG/Marta Celeste de Oliveira Mesquita. Belo Horizonte, 2007.
97f.
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira
Co-orientadora: Mariza Leitão Valadares Roquete
1.Transplante de fígado/efeitos adversos 2.Transplante de fígado/ mortalidade 3.Taxa de sobrevida 4.Complicações pós-operatórias 5.Resultado de tratamento 6.Criança 7.Adolescente I.Título

. NLM: WS 310
CDU: 616.36-089-053.2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Penna
Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Mengel Starling

FACULDADE DE MEDICINA
Diretor: Prof. Francisco José Pena

Centro de Pós-graduação
Coordenador: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Chefe do Departamento de Pediatria
Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente)
Prof. Joel Alves Lamounier
Subcoordenador: Prof. Eduardo Araujo de Oliveira

COLEGIADO
Prof. Joel Alves Lamounier
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Prof. Franscisco José Penna
Profa. Regina Lunardi Rocha
Profa. Ivani Novato Silva
Prof. Marcos Borato Viana
Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (representante discente)

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese intitulada: “Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG” apresentada em sessão pública por Marta Celeste de Oliveira Mesquita, aluna do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Mestre, realizada em 00/00/00.

_____

Orientador

_____

Componente Comissão Convidado

_____

Componente Comissão da Instituição do Curso

Dedico este trabalho a minha família pelo apoio e principalmente por sua existência. Família que sempre será a razão contínua da minha busca e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial ao meu orientador Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira pela paciência e perserverança dedicados a mim e ao meu trabalho. Aproveito a oportunidade para ressaltar a minha eterna admiração.

A minha querida amiga Eleonora pelo apoio e amizade de todos os momentos.

A minha eterna amiga e mestre Dra Mariza Roquete pelos ensinamentos diários e pelo apoio na vida pessoal.

Ao mestre Dr Franscisco José Penna pelo estímulo a pós-graduação e pelo exemplo em formador de grupos.

Ao amigo Luiz Fernando Veloso pelo apoio na análise estatística e principalmente pelo estímulo na construção deste trabalho.

Agradecimento especial a todos os professores e amigos que formam o grupo de gastroenterologia pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Agradeço finalmente a Deus pela oportunidade de trabalhar com pessoas especiais e principalmente de poder servir aos pacientes necessitados.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a experiência dos primeiros dez anos de transplante hepático em crianças e adolescentes do Serviço de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em Belo Horizonte (HC-UFMG).

Métodos: Estudo descritivo, através da análise retrospectiva de 84 pacientes menores de 18 anos inscritos em lista para transplante hepático no HC-UFMG, no período de março de 1995 a janeiro de 2006, quanto as seguintes variáveis: idade, gênero, grupo sanguíneo, indicação do transplante, escores de gravidade (Child-Pugh, Malatack, PELD/MELD), tempo de espera em lista, complicações pós-operatórias e sobrevida.

Resultados: De 84 pacientes inscritos, 40 foram submetidos ao transplante hepático, ocorrendo dois retransplantes, 26 foram a óbito na lista de espera. A Atresia Biliar foi a indicação mais freqüente. A idade no momento do transplante variou de 1,9 a 19,8 anos, mediana 6,6 anos. Dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático 13 morreram, com uma sobrevida de 70% com 180 dias, e 67,2% durante os cinco anos pós-transplante. O tempo de espera em lista dos 40 pacientes transplantados apresentou mediana de 291 dias. As complicações pós-transplante não relacionadas ao enxerto ocorreram em 17 dos 42 transplantes (40,5%), com maior frequência para instabilidade hemodinâmica (40,5%) e complicações neurológicas (38%). As complicações relacionadas ao enxerto ocorreram em 24 dos 42 transplantes (57,1%), prevalecendo, os casos de complicações vasculares (30,8%), sendo 16,6% trombose da artéria hepática; episódio de rejeição aguda ocorreu em 19% dos

casos. A causa de óbito das crianças que faleceram no pós-tranplante mais frequente foi o não funcionamento primário do enxerto (30,7%).

Conclusão: Os resultados encontrados dentro do grupo transplantado em nosso serviço são semelhantes ao que é observado na literatura, em relação às indicações e complicações no pós-transplante, o que enfatiza a importância do trabalho realizado até então. No entanto, ainda temos possibilidade e necessidade de melhora com o objetivo de reduzir o número de complicações não relacionadas ao enxerto, melhora das complicações vasculares, principalmente as associadas à artéria hepática, para que ocorra uma melhora na sobrevida a longo prazo.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the experience of the division of liver transplantation of the Alfa Institute of HC/UFMG, over the first ten years.

Method: Descriptive study, through retrospective analysis of 84 children and adolescents enrolled in liver transplantation waiting list of HC/UFMG, from March 1995 to January 2006, by the following facts: age, sex, blood group, aetiology of underlying liver disease, Child-Pugh, Malatack, model for end-stage liver disease (MELD) and pediatric end-stage liver disease (PELD) scores, time in waiting list, complications and survival after the procedure.

Results: Since 1995, 40 children have had 42 liver transplants. Twenty six died in the waiting list. Biliary atresia was the most frequent indication for transplant. The median age was 6,6 years (range 1,9 to 19,8 years). Post liver transplant mortality was 32,5% (13 of 40 children). Survival after 6 months and 5 years post-transplant was 70% and 67,2%, respectively. The time of waiting in the liver transplant list presented medium of 291 days. Complications unrelated to graft had occurred in 17 of the 42 transplants (40,5%), including instability hemodinamic (40,5%) and neurological complications (38%). Complications related to graft had occurred in 24 of 42 transplants (57,1%), including vascular complications (30,8%), with the hepatic artery thrombosis being the most frequent (16,6%); acute rejection had occurred in 19%. The most frequent cause of mortality was primary non-function (30,7%).

Conclusion: The joined results in our service are similar to what was observed in literature, about the indications and complications post-transplant, what emphasizes the importance of work carried through until then. However, we still

have the possibility and necessity of improvement, with the objective to reduce complications unrelated to graft and vascular complications, especially those related to hepatic artery, so that an improvement of survival might occurs in the long term.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ATP – Adenosina trifosfato
- CMV – Citomegalovírus
- CTI – Centro de terapia intensiva
- DLPT – Doença linfoproliferativa pós-transplante
- DP – Desvio padrão
- EBV – Epstein-Barr vírus
- GENCAD – Serviço de gastroenterologia, nutrição, cirurgia e endoscopia
- HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HDA – Hemorragia digestiva alta
- IL-2 – Interleucina 2
- IQ – Intervalo quartis
- MELD – *Model for end-stage liver disease*
- MG – Minas Gerais
- NCHS – The National Center for Health Statistics
- NFP – Não funcionamento primário
- NI – Não informado
- PBE – Peritonite bacteriana espontânea
- PELD – *Pediatric end-stage liver disease*
- PIFC – Colestase intra-hepática familiar progressiva
- POI – Pós operatório imediato
- Ptta – Tempo de tromboplastina parcial ativada
- RNI – *International normalized ratio*
- SHP – Síndrome hepatopulmonar
- SHR – Síndrome hepatorenal
- TX – Transplante
- UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
- UTI – Unidade de terapia intensiva

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1. Indicações mais freqüentes de transplante hepático pediátrico em diversos países..... **25**
Tabela 2. Contra-indicações ao transplante hepático..... **26**
Tabela 3. Escore de Child-Pugh..... **28**
Tabela 4. Risco de óbito em seis meses para crianças com doença hepática terminal..... **28**
Tabela 5. Escore de Banff – Índice de atividade de rejeição..... **42**
Tabela 6. Sobrevida pós-transplante hepático em vários serviços do mundo..... **48**

ARTIGO 2

Tabela 1. Características dos pacientes quanto ao gênero, à idade no momento da inscrição em lista e aos escores de Child-Pugh, Malatack, PELD e MELD..... **66**
Tabela 2. Diagnóstico da doença hepática nos pacientes inscritos em lista de espera para transplante e naqueles submetidos ao transplante hepático..... **67**
Tabela 3. Distribuição por faixa de idade dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da UFMG..... **69**
Tabela 4. Diagnósticos de base e causa de morte dos pacientes transplantados..... **70**
Tabela 5. Complicações pós-transplante hepático relacionado ao enxerto..... **74**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva de sobrevida dos 44 pacientes não-transplantados em lista de espera..... **68**
Gráfico 2. Curva de sobrevida dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático..... **71**
Gráfico 3. Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático por hepatite fulminante..... **72**
Gráfico 4. Curva de sobrevida pós-transplante em pacientes com doenças hepáticas não fulminantes..... **73**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Indicações de transplante hepático pediátrico..... **24**
Quadro 2 - Fatores predisponentes ao não-funcionamento primário.. **35**

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS..... 14

Referências Bibliográficas..... 17

OBJETIVOS..... 18

ARTIGO 1..... 20

RESUMO..... 20

1. Introdução..... 21

2. Indicações..... 22

3. Contra-indicações..... 25

4. Avaliação dos candidatos ao transplante hepático..... 26

5. Fase operatória do transplante hepático..... 30

6. Fase pós-transplante hepático..... 31

6.1. Imunossupressão..... 32

6.2. Complicações pós-transplante..... 33

6.2.1. Não-funcionamento primário..... 34

6.2.2. Complicações vasculares..... 36

6.2.2.1. Trombose da artéria hepática..... 36

6.2.2.2. Estenose da artéria hepática..... 36

6.2.2.3. Trombose da veia porta..... 37

6.2.3. Infecções..... 37

6.2.4. Doença linfoproliferativa pós-transplante(DLPT)..... 40

6.2.5. Rejeição..... 40

6.2.6. Complicações biliares..... 44

6.2.7. Complicações renais..... 44

6.2.8. Complicações hematológicas..... 45

6.2.9. Hipertensão arterial..... 46

7. Sobrevida e mortalidade..... 47

8. Conclusão..... 48

Referências bibliográficas..... 49

ARTIGO 2..... 59

RESUMO..... 59

INTRODUÇÃO..... 61

CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 62

RESULTADOS..... 65

Avaliação dos pacientes transplantados..... 69

Sobrevida pós-transplante..... 70

Período de CTI pediátrico após o transplante..... 73

Complicações pós-transplante..... 74

Esquema de imunossupressão..... 75

Avaliação sorológica para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus..... 75

Avaliação antropométrica..... 75

DISCUSSÃO..... 76

CONCLUSÕES..... 83

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS..... 84

CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 88

ANEXOS..... 90

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Com mais de 30 anos de experiência, desde sua introdução na prática médica na década de 60, por Thomas E. Starzl em Denver, nos Estados Unidos, o transplante hepático tem evoluído, ao longo desses anos, acumulando progressos e se firmando como a única opção terapêutica eficaz no tratamento de pacientes com doença hepática avançada. A era dos transplantes de fígado em seres humanos é recente, após aperfeiçoar as técnicas do transplante ortotópico de fígado em cães, Starzl realizou o primeiro transplante de fígado humano em 1963. Tratava-se de uma criança de três anos com atresia de vias biliares, que faleceu em decorrência de hemorragia no pós-operatório imediato (1). Quatro anos depois, em Pittsburgh, foi realizado o primeiro transplante hepático com sucesso em uma criança de um ano e meio com hepatocarcinoma, que faleceu treze meses após o transplante devido a metástases (2). No Brasil, o primeiro transplante de fígado, com êxito, foi realizado em 1985 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (3).

Até a década de 1970, o número de transplantes hepáticos era inferior a duzentos e a sobrevida, de apenas 20% em dois anos. A introdução da ciclosporina como droga imunossupressora modificou a perspectiva dos transplantes e possibilitou o aumento da sobrevida dos transplantados. Desde então, de maneira gradual, o transplante de fígado passou a ser um procedimento regular nos grandes centros médicos (4).

O transplante de fígado melhorou sobremaneira a taxa de sobrevida das crianças e adolescentes com doença hepática terminal. Os pacientes que outrora tinham prognóstico fatal podem, na atualidade, ser submetido ao transplante hepático com 80% a 90% de sobrevida em um ano (5).

Há, em relação aos transplantes, dois princípios básicos. O primeiro é de natureza social: *sem doador não há transplante*. O segundo é estritamente médico: *o transplante não inicia nem termina na cirurgia.* O transplante não se restringe apenas à cirurgia. Envolve um complexo conjunto de conhecimentos teóricos, técnicas cirúrgicas inovadoras e avançada tecnologia, que permitem que órgãos e/ou tecidos sejam removidos de uma pessoa e transferidos, com êxito, para outra. Trata-se, sem dúvida, de um dos mais desafiadores procedimentos terapêuticos.

O transplante é um procedimento cirúrgico que consiste na troca de um órgão ou tecido de uma pessoa doente (receptor) por um outro normal de um doador, em geral com morte encefálica. Pode-se recorrer ao doador vivo no caso de órgãos duplos ou grandes, tal como o fígado que pode ter uma fração removida para doação.

No Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, o primeiro transplante hepático pediátrico foi realizado em setembro de 1995, pelo Grupo de Transplante Hepático ligado ao antigo GENCAD, hoje denominado Instituto Alfa de Gastroenterologia. Esse Serviço é composto por uma equipe multidisciplinar constituída de cirurgiões, clínicos, pediatras, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogas, nutricionistas, hematologista, infectologista e radiologistas.

A despeito dos obstáculos inerentes ao serviço público e às condições sociais da população com doença hepática, a equipe tem transposto as adversidades com idealismo e competência. Seus profissionais realizam um trabalho hercúleo para obter melhores resultados.

Embora o Serviço tenha realizado mais transplantes em pacientes adultos, a experiência com pacientes pediátricos tem se revelado um procedimento seguro que beneficia uma grande parcela de crianças com hepatopatias. Desde a realização do primeiro transplante pediátrico de fígado até o mês de janeiro de 2006, 40 crianças e adolescentes já receberam fígado de cadáver para tratamento definitivo de diversas afecções: atresia biliar, Crigler-Najjar tipo I, cirrose hepática criptogenética, hepatite auto-imune, deficiência de α1-antitripsina, síndrome de Budd-Chiari, insuficiência hepática fulminante, dentre outros.

Decidimos realizar este trabalho pela necessidade de conhecer o perfil dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante hepático pediátrico e as características do nosso serviço, para melhor atendermos o nosso público e tentarmos resolver problemas existentes na maioria dos serviços de transplante hepático, como o tempo de espera em lista, complicações no pós-transplante e manutenção do paciente em boas condições clínicas no pré-transplante hepático. O trabalho a seguir descreverá a experiência de transplante hepático pediátrico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Este estudo será apresentado no formato que se enquadra nas novas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da

Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente. Essas recomendações permitem que as dissertações de Mestrado e teses de Doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigos científicos, visando o aumento da divulgação e do alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte forma:

1. Objetivos

2. Revisão sobre o tema (Artigo 1)

3. Seção de resultados e discussão (Artigo 2)

4. Seção de considerações finais

5. Anexos

Referências Bibliográficas

1 - Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-671.

2 - Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L *et al*. Orthotopic homotransplantation of human liver. Ann Surg 1968;168:392-415 *apud* Lee H, Vacanti JP. Liver transplantation and its long-term management in children. Pediatr Clin North Am, 1996;43:99-125.

3 - Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasil IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de Fígado: Resultados Iniciais. Rev Col Bras Cir 2005;32:100-103.

4 - Whitington PF, Alonso EM. General Critical for Pediatric Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB. Ed. Transplantation of the liver. Philadelfia: WB Saunders Company; 1996.p.159-75.

5 - Muiesan P, Vergani D, Vergani GM. Liver Transplantation in Children. J Hepatol 2007;46:340-348.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Fazer um levantamento dos dez anos de transplante hepático pediátrico do Grupo de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Objetivos específicos:

Avaliar todos os pacientes inscritos na lista de espera para transplante hepático quanto aos seguintes fatores:

- Indicações de inscrição para transplante hepático;
- Perfil dos pacientes inscritos em relação à idade, gênero, avaliação antropométrica e grupo sanguíneo;
- Avaliação quanto à gravidade através dos escores de Child-Pugh, Malatack, PELD e MELD.

Avaliar no grupo de pacientes submetidos a transplante hepático:

- Indicações e perfil dos pacientes transplantados em relação à idade, gênero, avaliação antropométrica e grupo sanguíneo;
- Avaliação quanto à gravidade através dos escores de Child-Pugh, Malatack, PELD e MELD.

1. Tempo de espera em lista pré-transplante;

- Complicações pós-transplante hepático.
- Tempo de permanência hospitalar no pós-transplante;
- Avaliação do uso de imunossupressores;

6. Sobrevida pós-transplante;

7. Causas de óbito no pós-transplante

Avaliar no grupo de pacientes que morreram em lista de espera para o transplante:

- Causas de óbito na lista de espera;
- Tempo de espera até a data do óbito.

ARTIGO 1 - TRANSPLANTE HEPÁTICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura sobre transplante hepático pediátrico englobando sua história, indicações, contra-indicações, cuidados pré e pós-operatórios, complicações e sobrevida após o procedimento.

Fonte dos dados: Realizada revisão da literatura através de busca bibliográfica nos sites da pesquisa médica MEDLINE, LILACS e PUBMED; utilizando as seguintes palavras chaves: *Pediatric liver transplantation, liver transplantation*.

Síntese dos dados: O desenvolvimento do transplante hepático pediátrico nos últimos 40 anos trouxe para as crianças portadoras de doenças hepáticas crônicas a possibilidade de cura, e principalmente a chance de alcançar melhor qualidade de vida. O progresso alcançado desde o primeiro transplante é significativo, melhorando a sobrevida em um ano de 20% para 80% a 90%. Estes resultados são decorrentes dos avanços da imunossupressão, criação de novas técnicas cirúrgicas, aprimoramento nos cuidados intensivos no pré e no pós-operatório. Desta forma o transplante hepático pediátrico tornou-se um procedimento eficaz apesar de complexo, que necessita de equipe multidisciplinar, apresentando ainda implicações legais, éticas e econômicas.

Conclusão: O transplante hepático em crianças é um procedimento realizado em vários centros no mundo, com resultados semelhantes. O sucesso da sobrevida, graças às evoluções técnicas e medicamentosas, exige um trabalho permanente de acompanhamento destas crianças no pós-transplante, com cuidados especiais na profilaxia e controle das complicações.

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

1. Introdução

Desde sua introdução na prática médica na década de 60 por Thomas E. Starzl em Denver, nos Estados Unidos, o transplante hepático tem evoluído ao longo destes anos, acumulando progressos e se firmando como a única opção terapêutica eficaz no tratamento de pacientes portadores de doenças hepáticas avançadas. A era dos transplantes de fígado em seres humanos é recente. Starzl, após aperfeiçoar as técnicas do transplante ortotópico de fígado em cães, realizou o primeiro transplante humano em 1963. Tratava-se de uma criança de três anos com atresia de vias biliares, que faleceu em decorrência de hemorragia no pós-operatório imediato (1). Quatro anos depois, em Pittsburgh, foi realizado o primeiro transplante hepático pediátrico com sucesso em uma criança de um ano e meio com hepatocarcinoma, que faleceu treze meses após o transplante devido a metástases (2). No Brasil, o primeiro relato de transplante hepático com êxito, foi realizado em 1985 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, sendo posteriormente descrito o primeiro transplante pediátrico em 1989 (3).

Até a década de 70, o número de transplantes hepáticos era inferior a duzentos, com sobrevida de apenas 20% em dois anos. A introdução da ciclosporina como droga imunossupressora, além do aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e desenvolvimento de soluções de conservação de órgão, modificou a perspectiva dos transplantes e possibilitou o aumento da sobrevida (4). O

transplante de fígado melhorou sobremaneira a taxa de sobrevida das crianças e adolescentes com doença hepática terminal, onde pacientes que outrora tinham prognóstico fatal, podem na atualidade ser submetidos ao transplante com 80% a 90% de sobrevida em um ano (5).

O transplante hepático pode ser dividido em quatro fases importantes: a fase pré-transplante; o procedimento cirúrgico e o período peri-operatório; o pós-transplante e o retorno à vida funcional (6).

Nesta revisão, serão abordadas as quatro fases do transplante hepático pediátrico, com ênfase nas indicações (seleção e avaliação), contra-indicações, técnicas cirúrgicas, complicações per e pós-operatórias, imunossupressão e sobrevida.

2. Indicações

O transplante de fígado está indicado em todas as crianças com doença hepática quando ocorre deterioração progressiva das condições de saúde, antes do aparecimento de complicações que determinem risco excessivo com o procedimento (4). Nesse contexto, são indicadores da necessidade de transplante (7): colestase, prurido e/ou ascite intratáveis do ponto de vista clínico; hipertensão porta com sangramento de varizes sem resposta ao tratamento; episódios múltiplos de colangite ou um único episódio de peritonite bacteriana espontânea; síntese hepática progressivamente deficiente (coagulopatia, hipoalbuminemia); repercussão no crescimento pondo-estatural; encefalopatia hepática.

As principais indicações do transplante hepático (8) podem ser agrupadas em cinco grandes categorias:

1 . doença hepática primária progressiva (com expectativa de evolução para insuficiência hepática);

2 . doença hepática não-progressiva de reconhecida morbimortalidade (síndrome de Alagille);

3 . doença metabólica do fígado;

- defeito exclusivo do fígado;
- manifestações extra-hepáticas resolvidas com enxerto funcionante (tirosinemia);
- manifestações extra-hepáticas que não impedem o transplante (doença de Wilson);

4 . insuficiência hepática fulminante;

5 . malignidade.

As doenças pediátricas que podem necessitar de transplante hepático estão agrupadas na tabela 1 (4,9,10,11,12,13). Nos primeiros dois anos de vida, em geral, predominam os candidatos com atresia biliar; após essa faixa etária, aumenta o número de crianças com hepatite fulminante ou com cirrose por outras causas (9). Na tabela 2, estão relacionadas as principais indicações de transplante hepático em crianças entre alguns países (14,15,16,17,18,19).

Quadro 1 - Indicações de transplante hepático pediátrico

Colestases extra-hepáticas Atresia biliar Colangite esclerosante Cisto de colédoco Obstrução biliar traumática ou pós-operatória **Colestases intra-hepáticas** Colestase intra-hepática familiar progressiva (PIFC 1, 2 e 3) Síndrome de Alagille Ductopenia não-sindrômica Hepatite neonatal idiopática Nutrição parenteral **Doenças metabólicas** Deficiência de α_1-antitripsina Tirosinemia hereditária Doença de Crigler-Najjar tipo I Glicogenoses tipo I, III e IV Hemocromatose neonatal Defeitos do ciclo da uréia Hiperoxalúria tipo I Hipercolesterolemia familiar Hemofilias A e B Porfiria Doença de Niemann-Pick Deficiência da proteína C Fibrose cística	**Hepatite Crônica / Cirrose** Auto-imune Hepatites virais (vírus B e C) Idiopática Criptogenética **Insuficiência hepática fulminante** Hepatites virais Induzida por drogas ou toxina Doença de Wilson Síndrome de Duncan Causa desconhecida **Neoplasias** Carcinoma hepatocelular Carcinoma fibrolamelar Hepatoblastoma Sarcoma Hemangioendotelioma Hemangioma Pseudotumor inflamatório **Miscelânea** Síndrome de Budd–Chiari Trauma Fibrose hepática congênita Doença de Caroli Cirrose secundária a nutrição parenteral prolongada

Tabela 1 - Indicações mais freqüentes de transplante hepático pediátrico em diversos países.

Indicação	Chile (1993-2002)[14]	Turquia (1997-2003)[15]	África do Sul (1987-2000)[16]	Brasil(SP) (1989-2003)	Alemanha (1989-2004)[18]	México (1998-2004)[19]
Atresia biliar	53,2%	22,9%	56%	57,2%	31%	61,7%
Fulminante	25,2%	8,2%	13%	9,8%	8%	5,8%
Doença metabólica	3%	27,8%	9,2%	NI	NI	NI

NI – não informado

3. Contra-indicações

O transplante hepático deve ser desconsiderado nas seguintes situações (20): na disponibilidade de uma terapia alternativa aceitável; quando a qualidade de vida pós-transplante não justifica o procedimento; quando há prejuízo de outros órgãos, secundário à doença hepática, descartando o sucesso do transplante; na vigência de infecção sistêmica não controlada (bacteriana, fúngica ou viral); na possibilidade de recorrência da doença após o transplante, como nas doenças malignas ou infecções virais (Tabela 3). Algumas dessas contra-indicações são consideradas relativas e transitórias (8), devendo ser averiguadas no início da avaliação do candidato e reavaliadas periodicamente.

Tabela 2 – Contra-indicações ao transplante hepático pediátrico

Absolutas	Relativas
Malignidade extra-hepática primária irressecável	Infecção sistêmica avançada ou parcialmente tratada
Doença metastática do fígado	Encefalopatia grau IV
Doença extra-hepática terminal progressiva	Aspectos psicossociais e éticos desfavoráveis
Sepse não controlada	Trombose venosa portal com extensão para os vasos mesentéricos
Doença neurológica grave e irreversível	Anti-HIV positivo

Existem também alguns fatores sociais que podem representar obstáculos para o alcance de bons resultados, como baixo nível socioeconômico e/ou de compreensão sócio-cultural das famílias (9). Desta forma, a avaliação social é de grande relevância, pois o período pós-transplante inclui o uso de uma série de medicamentos complexos e a necessidade de condições de moradia e higiene adequadas. As repercussões negativas decorrentes da não-adesão podem levar à perda de enxertos, rejeição e reações adversas aos medicamentos.

4. Avaliação dos candidatos ao transplante hepático

O paciente e sua família devem ser submetidos à avaliação pré-operatória minuciosa para assegurar um período de pós-operatório com menor índice de intercorrências. A avaliação pré-transplante tem como objetivos:

- a confirmação do diagnóstico e da necessidade do transplante;
- o estabelecimento da gravidade da doença, determinando a urgência para o procedimento;

- o reconhecimento da presença de doenças primárias ou secundárias em outros órgãos que elevem o risco de complicações no pós-transplante;
- a determinação da gravidade da doença através dos escores de Child-Pugh (Tabela 4), Malatack (Tabela 5), *pediatric end-stage liver disease/model for end-stage liver disease* (PELD/MELD);
- o reconhecimento de potenciais contra-indicações ao transplante;
- o tratamento e a profilaxia de situações desfavoráveis à boa evolução do transplante (vacinação, tratamento de infecções, suporte nutricional, suporte psicossocial);
- a educação dos pacientes e familiares no que se refere aos cuidados pré e pós-transplante;
- o entrosamento entre os pacientes, seus familiares e a equipe de transplante (4,8).

Tabela 3 - Escore de Child-Pugh (21)

Avaliação clínica e laboratorial	**1 Ponto**	**2 Pontos**	**3 Pontos**
Grau de encefalopatia hepática	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina total (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Bilirrubina total (mg/dL) para doenças colestáticas	<4	4-10	>10
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de protrombina (prolongamento em seg)	1 a 3	4 a 6	>6

Child-Pugh A: 5-6 Child-Pugh B: 7-9 Child-Pugh C: 10-15
Obs: Child-Pugh > 6 é indicação de transplante hepático.

Tabela 4 - Risco de óbito em seis meses para crianças com doença hepática terminal (22)

Variáveis	**Pontuação**
Colesterol < 100mg/Dl	+ 15
História de ascite	+ 15
Bilirrubina indireta > 6 mg/dL	+ 13
Bilirrubina indireta de 3 a 6 mg/dL	+ 11
Prolongamento do PTTa* > 20 seg.	+ 10

0 a 27 : risco baixo (<25%)
28 a 39 : risco moderado (25-75%)
>40 : risco alto (>75%)
* tempo de tromboplastina parcial ativada

O PELD é um escore para doença hepática terminal em pediatria que tem como objetivo priorizar crianças menores de doze anos de idade com doença hepática crônica em lista de espera para o transplante hepático. Para as crianças com idade menor que um ano, dá-se a pontuação 1 e para as maiores, zero. Em relação ao déficit de crescimento, ganham zero as crianças com escore Z > -2.0 e as demais obtêm a pontuação um. A fórmula a seguir é utilizada para calcular o PELD: 0.436 Idade (<1ano) - 0.687 . Log_e albumina+0.480 . Log_e bilirrubina total+1.857 . Log_e RNI+0.667 . déficit de crescimento (23).

O MELD é um escore para doença hepática terminal utilizado em pacientes com 12 anos ou mais de idade, e os dados utilizados são creatinina, bilirrubina e RNI (23). No Brasil o critério MELD/PELD para locação dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante hepático foi implantado em 26 de março de 2006, por portaria assinada pelo ministro da saúde.

A avaliação nutricional é de fundamental importância no pré-transplante, uma vez que a maioria das crianças e dos adolescentes com hepatopatia crônica apresenta desnutrição e deficiência de vitaminas e minerais. Sabe-se que boas condições nutricionais ao transplante facilitam a recuperação no pós-operatório, por outro lado, o comprometimento do estado de nutrição está relacionado com maior número e intensidade de complicações após a cirurgia (24,25).

Recomenda-se que os pacientes pediátricos recebam as vacinas apropriadas para a idade antes do transplante. As vacinas de vírus vivos atenuados devem ser aplicadas com intervalo maior que um mês antes da cirurgia; não podem ser aplicadas após o procedimento (9).

Após a avaliação, o paciente é inscrito em uma lista de espera. Atualmente, no Brasil, o tempo de espera para transplante hepático varia de 18 a 40 meses. A mortalidade na lista chega a até 50% ao ano em algumas regiões (27). Em São Paulo, no Instituto da Criança, o tempo de espera para transplante hepático pediátrico foi de 25 dias para doador vivo e dois anos e seis meses para transplante doador cadáver (17). Na Alemanha, a mortalidade em lista de espera é em torno de 5% (18). Pela dificuldade na doação e captação de órgãos, técnicas cirúrgicas, como transplante inter-vivos e *split* (partição), foram criadas na tentativa de diminuir o tempo nas lista de espera (26).

5. Fase operatória do transplante hepático

Em relação ao transplante hepático pediátrico, existem algumas peculiaridades relacionadas principalmente ao calibre dos vasos e ao baixo peso dos receptores (28). O procedimento convencional consta das fases de hepatectomia, fase anepática, reperfusão e a fase das anastomoses arterial e biliar. A hepatectomia do fígado doente pode ser um procedimento laborioso nos casos de cirurgia prévia, com hipertensão porta, tal como ocorre na atresia biliar, em que há grande quantidade de aderências e veias varicosas frágeis que podem provocar sangramentos volumosos (28).

O transplante hepático reduzido ou segmentar foi criado para resolver o problema da desproporção de peso entre o doador e o receptor. O fígado implantado é previamente reduzido; a implantação no receptor acontece da mesma forma que o transplante convencional (28).

O aperfeiçoamento das técnicas de ressecção hepática tem assegurado os enxertos hepáticos de doadores vivos. Nos pacientes pediátricos, a maioria dos enxertos intervivos são originários dos segmentos laterais do lobo esquerdo, segmentos II e III, responsáveis por 20% a 25% da massa total do órgão do doador. Para o implante, é indispensável à conservação da veia porta do receptor. Essa técnica de implante é mais complicada do que a técnica convencional do doador cadáver devido ao emprego de microcirurgia para as anastomoses arterial e biliar (28).

A bipartição ou *split* proporciona dois enxertos a partir de um doador cadáver, em que o lobo direito do fígado é implantado em um adulto e o esquerdo, em uma criança ou adulto de baixo peso. Com o *split*, aumenta a disponibilidade de enxerto para as crianças, os maiores receptores de enxerto esquerdo. Com a seleção adequada dos doadores, os resultados pós-transplante são similares aos encontrados em transplantes com fígado inteiro (28).

6. Fase pós-transplante hepático

O paciente pediátrico no pós-transplante hepático imediato é admitido na Unidade de Terapia Intensiva. A transição da sala de cirurgia para a UTI e as quarenta e oito horas subseqüentes ao transplante hepático constituem os momentos mais críticos para o sucesso do procedimento. É a fase de estabilização e manutenção da criança, onde é avaliado se a função hepática é satisfatória, assim como os fluxos sanguíneos na artéria hepática e na veia porta, pelos exames laboratoriais e ultra-sonografia com doppler, respectivamente (29).

O procedimento cirúrgico é muito extenso e as incisões abdominais são grandes e dolorosas fazendo com que o paciente necessite de analgésicos e sedativos em doses apreciáveis, o que torna a monitoração bastante delicada. O manejo hemodinâmico e renal são importantes e complexos nas primeiras horas do pós-operatório (30).

6.1. Imunossupressão

A rejeição do enxerto é mediada pela reação das células T do receptor frente aos antígenos alogênicos expressados no enxerto (31). O tratamento imunossupressor a partir do implante é a chave para que se consiga a sobrevivência do enxerto e do paciente. Com introdução da ciclosporina em 1978, ocorreu melhora significativa nos resultados e o transplante hepático disseminou-se em todo o mundo. Outra droga imunossupressora potente, o tacrolimus, marcou desde sua introdução em 1989, um grande avanço para a sobrevida dos pacientes após o transplante hepático.

Os pilares fundamentais da imunossupressão são as drogas de ação inibidora da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), associados inicialmente aos corticóides. Ainda existem diferenças entre os diversos centros em relação aos níveis desejados das drogas nos diferentes momentos após o transplante, à dose dos esteróides, e ao momento adequado de sua retirada.

A incorporação de novos agentes, como a rapamicina (Sirolimus), o micofenolato de mofetil e o anticorpo anti-receptor da IL-2 (Basiliximab ou Daclisumab), permite alternativas de imunossupressão primária nos pacientes de alto risco. Pode-se substituir os inibidores da calcineurina nos pacientes com

insuficiência renal ou quando existem sinais de toxicidade grave com as drogas convencionais.

A busca de equilíbrio entre a imunossupressão e os seus riscos são muito importantes no sentido da conveniência de uma imunossupressão potente no período pós-operatório imediato (indução), ao mesmo tempo protegendo o paciente de infecções bacterianas, fúngicas e virais nesse período.

O que se busca, a médio e longo prazo, é a individualização e procura da imunossupressão mínima eficaz (31). Os modelos básicos vigentes para imunossupressão primária consistem no uso de tacrolimus associado a esteróides, ou de ciclosporina microemulsão mais esteróides. Em alguns países como o Chile, África do Sul e Alemanha, é utilizado como primeiro esquema de imunossupressão a ciclosporina associada aos corticóides (14,16,18). A alternativa baseada no tacrolimus é muito apropriada para crianças e jovens, por minimizar os efeitos colaterais associados à ciclosporina como hiperplasia gengival e hipertricose. O esquema de tacrolimus com esteróides é utilizado na maioria dos países do mundo como primeiro esquema (31).

6.2. Complicações pós-transplante

As complicações que ocorrem no período pós-operatório precoce dependem da condição prévia do receptor (estado nutricional, infecções, ascite, insuficiência renal, encefalopatia), da qualidade do enxerto (tempo de isquemia, preservação), das complicações cirúrgicas (sangramentos, instabilidade hemodinâmica no per-operatório) e dos efeitos secundários das drogas (insuficiência renal, infecções) (9).

As principais causas de perda do enxerto na primeira semana são: não-funcionamento primário do fígado; trombose da artéria hepática ou da veia porta (9). Após a primeira semana, as complicações mais freqüentes são infecções; rejeições; estenoses ou fístulas biliares (9). As complicações consideradas tardias, ou seja, as que ocorrem após as três primeiras semanas, incluem os efeitos colaterais da imunossupressão, as infecções virais pelo Citomegalovírus e Epstein-Barr, a doença linfoproliferativa, as estenoses biliares e as tromboses vasculares (9).

6.2.1. Não-funcionamento primário

O não-funcionamento primário do fígado é uma complicação grave do período pós-transplante que pode ocorrer em 5% a 16% dos casos e requer o retransplante imediato (32). Sua incidência foi reduzida após os transplantes inter-vivos e o *split,* pelo menor tempo de isquemia fria e sofrimento pós-reperfusão (33). Os fatores que podem contribuir para o não funcionamento primário do enxerto estão listados na tabela 6. Deve-se suspeitar dessa condição (29) quando há coagulopatia persistente, acidose, hipercalemia e transaminases progressivamente elevadas (acima de 10.000 UI/l).

Quadro 2 – Fatores predisponentes ao não-funcionamento primário

Fatores relacionados ao doador • doador “marginal” • esteatose hepática • idade avançada • instabilidade hemodinâmica • uso de drogas vasopressoras e potencialmente tóxicas • estado nutricional • doença não diagnosticada • hipernatremia
Fatores relacionados ao processo de obtenção do órgão • **Fatores que contribuem para a lesão isquêmica** • tempo e tempertaura de preservação • lesão endotelial ou microvascular • conteúdo de ATP no enxerto • produção de proteases • alterações locais na regulação do cálcio • **Fatores que contribuem para lesão de reperfusão** • produção de radicais livres • extravasamento de peptídeos vasoativos • **Enxertos de tamanho reduzido**
Fatores relacionados ao receptors • eventos imunomediados • toxicidade por drogas • produção de endotoxinas • doença não diagnosticada

6.2.2. Complicações vasculares

6.2.2.1. Trombose da artéria hepática

A trombose da artéria hepática é uma complicação cirúrgica grave, que ocorre em 7% a 8% dos casos na faixa pediátrica. Sua incidência vem diminuindo em razão do aperfeiçoamento das técnicas de microcirurgia e ao uso de enxertos reduzidos com vasos mais calibrosos (45).

Apresentar-se insidiosamente com febre, colangite, fístula biliar, estenoses ou abscesso biliar. Os fatores de risco para sua ocorrência são a presença de coagulopatias, hematócrito elevado, rejeição aguda grave com aumento da resistência da artéria e tempo prolongado de isquemia fria. Dentre os fatores cirúrgicos pode-se relacionar a desproporção do calibre dos vasos do enxerto em relação aos do receptor, dissecção da íntima e erro na técnica cirúrgica (47). A profilaxia dessa complicação pode ser feita através da utilização de anticoagulação no pós-transplante e, posteriormente, o uso de antiagregantes plaquetários (31). O diagnóstico precoce pode ser feito pela ultra-sonografia com doppler e, quando necessário, a arteriografia. Quando o diagnóstico é precoce, pode ser possível à realização de trombectomia ou reconstrução arterial, no entanto, a maioria dos casos necessita de retransplante (5).

6.2.2.2. Estenose da artéria hepática

A estenose da artéria hepática acontece em 5% a 10% dos casos, e pode ser tratada com sucesso através de angioplastia ou colocação de *stent* (5).

6.2.2.3. Trombose da veia porta

A trombose da veia porta, rara em adultos, acontece em mais de 33% dos receptores de transplante hepático pediátrico (48). O quadro pode se manifestar através de RNI alargado, acidose metabólica persistente e, em casos mais graves, através da elevação das aminotransferases. A presença de veia porta hipoplásica, o uso de enxerto inteiro, os estados de hipercoagulabilidade e hemoconcentração, a rejeição aguda grave e a esplenectomia prévia constituem fatores de riscos. O risco de trombose ou estenose da veia porta após o transplante hepático intervivos é mais alto do que nos transplantes de doador cadáver com fígado reduzido (33% versus 4%) (49).

A re-exploração e a revisão urgente da anastomose podem salvar o enxerto (5). Em pacientes com trombose da veia porta extrahepática e função hepática preservada o shunt Rex pode ser uma opção de tratamento (50).

6.2.3. Infecções

As infecções são as complicações mais comuns após o transplante hepático, podendo ocorrer em 60% a 70% dos casos. É considerada a maior causa de morbi-mortalidade nos primeiros três meses após o transplante (5,29,45). Entre os fatores de risco para infecção estão, o uso dos inibidores de calcineurina e dos corticóides, a disfunção do enxerto, o tempo de permanência prolongado na UTI, a dependência de ventilação mecânica, a perfuração intestinal, o retransplante e o uso de anticorpos anti-linfócitos para tratamento de rejeição (37).

As **bactérias** são os patógenos mais freqüentemente implicados nos quadros infecciosos que ocorrem nas primeiras duas semanas após o procedimento (52). A antibioticoterapia profilática durante 48-72 horas é utilizada na maioria dos centros de transplante hepático (9). As infecções por germes gram-positivos, provenientes de acessos venosos, são importante causa de sepse na primeira semana de pós-transplante.

Dentre as **infecções fúngicas,** a mais freqüente é por *Candida albicans*, mas, aspergilus, coccidiomicose e criptococo também podem estar presentes, estando associados à alta mortalidade. Os fatores de risco para sepse fúngica são a disfunção do enxerto, a trombose da artéria hepática, a fístula biliar, a perfuração intestinal, a reintubação traqueal e a insuficiência hepática fulminante. A sepse fúngica deve ser suspeitada em pacientes que mantém febre e leucocitose, em uso de antibióticos de largo espectro. O fluconazol é bem tolerado para profilaxia e tratamento, mas a anfotericina é tratamento de escolha para as sepses fúngicas (5).

As **infecções virais** por citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV) são muito mais freqüentes nos receptores pediátricos do que nos adultos, uma vez que menor número de crianças têm contanto como esses vírus antes dos transplantes (29).

As infecções por CMV ocorrem a partir da quarta semana, mesmo quando se faz profilaxia com aciclovir ou ganciclovir no pós-operatório (9). Aproximadamente 70% das crianças desenvolvem infecção primária pelo CMV no pós-transplante, com mortalidade de 7% (53). O risco da doença por CMV é

maior quando a criança é negativa e recebe um órgão de doador com sorologia positiva, sendo o tratamento eficaz quando iniciado precocemente (9).

A infecção primária pelo EBV representa um importante problema (54,55) devido à relação estreita entre a infecção primária por EBV e a doença linfoproliferativa no pós-transplante (DLPT). Aproximadamente 65% das crianças submetidas ao transplante são EBV negativas; 75% desse grupo desenvolvem infecção primária por EBV nos primeiros seis meses de pós-operatório (29). Os problemas associados ao EBV ocorrem em 13% a 57% dos receptores de transplante hepático pediátrico, acarretando problemas significativos de morbimortalidade. O diagnóstico de infecção primária por EBV é de importância fundamental para que se efetue a redução das doses dos imunossupressores na tentativa de impedir a progressão para a DLPT (55).

6.2.4. Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)

A DLPT pode se desenvolver em 5% a 15% das crianças no pós-transplante. A infecção pelo EBV está presente em 90% das crianças que apresentam o quadro. O risco de desenvolvimento da doença é bem maior nos pacientes com infecção primária (56,57).

A maioria dos casos é constituída pelo linfoma não-Hodgkin. Os tumores de células B são mais freqüentes; 14% são de células T (5). O espectro da proliferação de células B é muito amplo e varia da hiperplasia benigna até o linfoma maligno. Qualquer órgão ou tecido pode apresentar a proliferação

linfocitária, o que dificulta o diagnóstico. Os órgãos mais atingidos são o fígado, os intestinos e os tecidos linfóides da cabeça e do pescoço (29,45,54,58).

Os achados clínicos são extremamente variáveis, dependendo do estágio e do órgão atingido. O quadro pode se manifestar através de síndrome clínica tipo mononucleose infecciosa, de envolvimento linfóide isolado até a forma mais grave, o linfoma. O diagnóstico é baseado na histopatologia do órgão atingido que pode demonstrar proliferação polimórfica de células B, ou achados linfomatosos de atipia nuclear e necrose. A imunofluorescência das imunoglobulinas pode diferenciar os infiltrados em mono ou policlonais (9).

O tratamento da DLPT consiste na redução ou retirada da imunossupressão. Há dificuldade em se estabelecer o equilíbrio entre a diminuição da imunossupressão e o aparecimento de rejeição (9). Os antivirais são freqüentemente utilizados, porém não existe evidência de sua eficácia. Recentemente, o anticorpo anti-CD20 monoclonal, o rituximab e a terapia antigênica contra células especificas do EBV têm sido utilizadas com sucesso (5). Em caso de linfoma, o tratamento quimioterápico é necessário. A incidência de DLPT em serviços do México, Chile e do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo varia em torno de 5% (14,17,19).

6.2.5. Rejeição

A **rejeição aguda** é a forma mais freqüente. É menos comum em lactentes menores de seis meses, aumentando entre as crianças maiores

(29,31). Os fatores de risco relacionados à rejeição aguda são a idade, a etnia dos receptores e a imunossupressão (59).

Os sinais clínicos são variados, podendo ocorrer febre (1/3 dos pacientes), prostração, dor abdominal, irritabilidade, acompanhados de disfunção do enxerto. A rejeição está associada à elevação dos níveis das aminotransferases, gama glutamiltransferase e fosfatase alcalina. Em apenas metade dos casos há elevação dos níveis de bilirrubina. O diagnóstico é histopatológico (Tabela 7) através do escore de Banff (60). A rejeição aguda caracteriza-se pela tríade histopatológica de infiltrado inflamatório misto nos espaços porta, infiltração linfóide subendotelial (endotelialite) e presença de células inflamatórias nos ductos biliares (61).

A incidência de rejeição aguda tem diminuído devido à utilização de imunossupressores cada vez mais potentes. O uso de tacrolimus está associado a menor taxa de rejeição quando comparado à ciclosporina (62). O tratamento da rejeição aguda consiste, inicialmente, no ajuste dos níveis de imunossupressão. Em caso de falha, pode ser utilizada a pulsoterapia com metilprednisolona venosa (10-20 mg/kg/dia) por 3 dias. Em alguns casos, a prednisolona oral pode ser mantida (5). A rejeição aguda resistente ao uso de corticóides pode ser tratada com anticorpos anti-receptor da Interleucina 2 (63), e, quando recorrente, pode-se utilizar o micofenolato de mofetil ou a rapamicina (64).

Tabela 5 - Escore de Banff – Índice de atividade de rejeição.

Categoria	Critério	Pontuação
Inflamação portal	Infiltrado inflamatório predominante linfocitário em uma minoria dos tratos	1
	Expansão da maioria dos tratos por um infiltrado predominantemente linfocitário, com neutrófilos e eosinófilos ocasionais	2
	Expansão importante de quase todos os tratos por um infiltrado inflamatório misto com linfócitos e eosinófilos, havendo *spillover* em região periportal	3
Inflamação e agressão aos ductos biliares	Minoria de ductos infiltrados por células inflamatórias com discretas transformações reacionais, como aumento da proporção núcleo-citoplasma das células epiteliais	1
	Maioria ou todos os ductos infiltrados por células inflamatórias. Ductos com alterações degenerativas tais como pleomorfismo nuclear e vacuolização do citoplasma das células epiteliais	2
	Alterações descritas acima com a maioria ou todos os ductos apresentando alterações degenerativas ou ruptura focal	3
Inflamação subendotelial	Infiltrado linfocitário subendotelial envolvendo alguns, mas menos que a metade das vênulas portais ou hepáticas	1
	Infiltrado subendotelial envolvendo a maioria ou todas as vênulas portais ou hepáticas	2
	Mesmas alterações descritas acima, com inflamação perivenular moderada ou grave que se estende ao parênquima perivenular, associada à necrose de hepatócitos	3

A **rejeição hiperaguda** é uma forma rara de rejeição do enxerto hepático, atribuída à interação de anticorpos pré-formados do receptor com o fígado transplantado. Os anticorpos podem existir previamente em títulos suficientes para provocar necrose maciça, ou, o estímulo antigênico pode ser suficiente para estimular as células B, gerando uma elevação imediata dos títulos de anticorpos. Os anticorpos causam lesão através da ligação com células endoteliais,

desencadeando ativação e depósito de complemento e ativação da cascata da coagulação. Há deposição maciça de fibrina, que associada à produção de polipeptídeos vasoativos, leva à isquemia e lesão dos hepatócitos (65). Torna-se evidente dentro de horas ou dias após a cirurgia, levando a rápida deterioração do enxerto. Ás vezes pode ser diagnosticada no peroperatório, com o surgimento de coagulopatia grave (principalmente se há incompatibilidade ABO). A histologia mostra congestão de sinusóides e hemorragia (fase inicial) com destruição posterior de hepatócitos. O único tratamento efetivo é o retransplante (66).

A **rejeição crônica** é bem mais rara, sua incidência após o transplante hepático caiu de 10% para 5%. Em Pittsburgh, não há relato desta complicação nas crianças que receberam tacrolimus (67). Os fatores de risco para rejeição crônica são idade jovem, a etnia do receptor, rejeição resistente ao uso de corticóide, a infecção por CMV, o transplante por doença auto-imune e a ocorrência de doença linfoproliferativa (68). Pode surgir no período de poucas semanas ou até vários anos após o transplante (69,70). Caracteriza-se por lesão isquêmica dos ductos biliares por vasculopatia, com espessamento da íntima e suboclusão de ramos arteriais, o que ocasiona perda de células epiteliais ductais, com conseqüente, ductopenia. A ductopenia é o resultado da combinação da lesão imune direcionada aos ductos e da lesão causada por isquemia arterial. Os exames de imagem pouco ajudam no diagnóstico (71). Na avaliação histopatológica, observa-se perda progressiva de ductos biliares septais e interlobulares, colestase progressiva, arteriopatia obliterativa das artérias de médio calibre, lesão isquêmica e perda de ductos biliares (72,71). A icterícia prolongada e o prurido, associados à elevação das enzimas

canaliculares, são a manifestação inicial. Há pouca evidência bioquímica de atividade necroinflamatória. Pode ser assintomática ou seguir-se a um tratamento mal-sucedido para rejeição celular aguda. O tratamento inicial é feito com a associação do micofenolato de mofetil ao tacrolimus. Anticorpo anti-receptor da IL-2 ou a rapamicina podem ser utilizados nos casos não responsivos. A resposta ao tratamento é variável, em geral ruim. O retransplante deve ser indicado quando não ocorre resposta ao tratamento clínico (5).

6.2.6. Complicações biliares

As complicações biliares, como o extravasamento de bile, a obstrução biliar e o bilioma, representam uma das complicações técnicas mais comuns no transplante hepático pediátrico (74). Ocorrem em cerca de 5% a 30% dos pacientes, sobretudo na fase inicial do pós-transplante. A trombose da artéria hepática é a causa em 25% dos casos, devendo ser prontamente excluída (5). As complicações biliares também estão associadas a outras condições como o tempo de isquemia prolongado, a incompatibilidade ABO, a infecção por CMV, a rejeição ductopênica crônica e a colangite esclerosante primária como doença de base.

6.2.7. Complicações renais

A insuficiência renal imediatamente após o transplante hepático é pouco comum comparada com adultos, que frequentemente apresentam disfunção renal no período de pré-transplante. Algumas crianças podem apresentar algum grau de disfunção renal em função de sua doença de base como nos casos de tirosinemia, doença policística congênita e Síndrome de Alagille. A síndrome

hepatorrenal associada às doenças hepáticas graves é revertida com sucesso após o transplante hepático. A necrose tubular aguda, particularmente de origem isquêmica, é responsável por mais da metade das causas de insuficiência renal após transplante hepático. O uso de inibidores de calcineurina também pode ser causa pela indução de vasoconstrição renal. Diferente da ciclosporina, o tacrolimus tem seu nível plasmático alterado pela função hepática, apresentando seus metabólitos elevados no plasma em caso de disfunção hepática o que aumentaria o risco de nefrotoxicidade. Na atualidade, não existe nenhuma droga não-nefrotóxica que substitua a ciclosporina e o tacrolimus na fase inicial pós-transplante, porém o uso de doses menores e menos tóxicas é permitido com novas drogas como anticorpo monoclonal anti-IL2, micofenolato de mofetil e rapamicina (5).

6.2.8. Complicações hematológicas

Após o transplante hepático é freqüente a presença de trombocitopenia, que pode ser secundária ao hiperesplenismo, às hemorragias, à coagulação intravascular disseminada, à septicemia ou ao depósito intra-hepático de plaquetas (75). A trombocitopenia aguda é uma doença benigna, com mortalidade e risco de complicações hemorrágicas relativamente raras, que evolui na maioria das vezes com remissão espontânea (80).

As trombocitopenias graves podem acontecer de forma repentina em uma fase tardia do pós-transplante, sendo induzidas por drogas ou por destruição imunológica, podendo ainda ocorrer trombocitopenias idiopáticas. A púrpura trombocitopênica relacionada ao uso de tacrolimus tem sido descrita (76). A

trombocitopenia idiopática em crianças pode estar associada às infecções virais, como pelo vírus varicela zoster e pelo parvovírus humano B19 (77,78). Nos casos de trombocitopenia grave, o tratamento com gamaglobulina endovenosa pode induzir ao aumento na contagem de plaquetas (79).

A anemia hemolítica mediada por imunidade, que pode ocorrer após o transplante, pode ser alo-imune ou auto-imune. O tipo alo-imune pode acontecer nas primeiras semanas pós-transplante em pacientes isogrupo ABO, porém não idênticos. O tipo auto-imune é causa rara de anemia hemolítica após transplante; neste caso, o tacrolimus pode estar associado (81) e a redução de sua dose pode resolver o problema (82).

6.2.9. Hipertensão arterial

Em torno de 50% a 80% dos pacientes adultos apresentam hipertensão após o transplante hepático (83). Em pacientes pediátricos, as taxas são menores. No entanto, a hipertensão representa um problema importante a longo prazo pela contribuição para a disfunção renal. A hipertensão surge freqüentemente com poucos dias de uso dos inibidores de calcineurina e dos corticóides. O tratamento é baseado em dieta hipossódica, na redução da dose dos corticóides e dos níveis de inibidores da calcineurina, e pelo uso de bloqueador de canal de cálcio. Foi observado que 87% das crianças transplantadas necessitaram de terapia anti-hipertensiva durante a internação e 50% após a alta hospitalar (84).

7. Sobrevida e mortalidade

A sobrevida após o transplante hepático é variável nos diversos centros, mas pode alcançar 90% no primeiro ano pós-transplante e taxas de 60% a 80% no período de cinco a oito anos subseqüentes (29,46). São fatores que afetam a sobrevida após o transplante, a idade (crianças menores de um ano apresentam uma sobrevida menor), o estado nutricional e a gravidade da doença no pré-operatório (9).

A sobrevida na Europa aumentou de 78% para 93% no período de 1984 a 1997, enquanto a sobrevida em cinco anos passou de 73,6% para 85%, entre 1984 e 1996. Nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos aumentou de 75% para 85%, de 1984 a 1997. A sobrevida (2) é menor nos casos de insuficiência hepática aguda (50%) e nos tumores hepáticos (30%). Em Pittsburgh, a sobrevida em 20 anos foi de 64% em uma série de 808 crianças transplantadas (85). No mundo a sobrevida após o transplante é variável, sendo um pouco mais baixa nos países em desenvolvimento (Tabela 8).

As crianças que passam os primeiros três meses após o transplante sem grandes complicações são aquelas que rapidamente retomam uma vida normal, com atividades habituais para a faixa etária, apesar de receberem medicação imunossupressora por toda vida e de serem submetidas a monitorações periódicas.

Tabela 5 - Sobrevida pós-transplante hepático em vários serviços do mundo.

	Chile [14]	Turquia [15]	Africa do Sul [16]	México [19]	Alemanha[18]	Pittsburgh[85]
3 meses	--	--	--	--	100,0%	--
1 ano	87,1%	86,0%	79,0%	77,1%	--	85,8%
3 anos	--	--	--	--	97,1%	84,7%
5 anos	75,8%	76,0%	70,0%	74,2%	--	83,3%
10 anos	72,0%	--	--	--	--	82,9%
20 anos	--	--	--	--	--	64,4%

8. Conclusão

O advento transplante hepático é um procedimento cirúrgico complexo que inicia desde os primeiros contatos do paciente com a equipe de transplante até o resto de suas vidas. Este procedimento trouxe para as vidas das crianças portadoras de hepatopatias graves a esperança de uma vida saudável. O transplante hepático em crianças é um procedimento realizado em vários centros no mundo, com resultados semelhantes. O sucesso da sobrevida, graças às evoluções técnicas e medicamentosas, exige um trabalho permanente de acompanhamento destas crianças no pós-transplante, com cuidados especiais na profilaxia e controle das complicações.

Referências Bibliográficas

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-71.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L *et al*. Orthotopic homotransplantation of human liver. Ann Surg 1968;168:392-415 *apud* Lee H, Vacanti JP. Liver transplantation and its long-term management in children. Pediatr Clin North Am, 1996;43:99-125.
3. Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasil IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de Fígado: Resultados Iniciais. Rev Col Bras Cir 2005;32:100-3.
4. Whitington PF, Alonso EM. General Critical for Pediatric Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB. Ed. Transplantation of the liver. Philadelfia: WB Saunders Company; 1996.p.159-75.
5. Muiesan P, Vergani D, Vergani GM. Liver Transplantation in Children. J Hepatol 2007;46:340-8.
6. Silveira TR, Vieira SM, Ferreira CT. Transplante de fígado em crianças. http://www.ufba.br-~ceghp (no prelo)
7. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. Liver Transplant Surg 1998;4(suppl 1):218-39.
8. Whitington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindication, and pretransplant management. J Pediatr 1991;118:169-77.

9. Ferreira TF, Vieira SMG, Silveira TR. Transplante hepático. J Pediatr (Rio de Janeiro) 2000;76(Supl 2):S198-S208.
10. Reyes J, Mazariegos GV. Pediatric transplantation. Surg Clin North Am 1999;79:163-87.
11. Baker A, Dhawan A, Heaton N. Who needs a liver transplant? (new disease specific indications). Arch Dis Child 1998;79:460-4.
12. Alonso MH, Ryckman FC. Current concepts in pediatric liver transplant. Semin Liver Dis 1998;18:295-310.
13. Lee H, Vacanti JP. Liver transplantation and its long-term management in children. Pediatr Clin North Am 1996;43:99-125.
14. Buckel E, Uribe M, Brahm J *et al*. Outcomes of Orthotopic Liver Transplantation in Chile. Transpl Proceedings 2003;35:2509-2510.
15. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M *et al.* Outcomes of pediatric liver transplant recipients in Turkey: Single center experience. Pediatr Transplantation 2005;9:723-728.
16. Spearman CWN, McCulloch M, Millar AJW *et al.* Liver Transplantation for Children: Red Cross Children's Hospital Experience. Transpl Proceedings 2005;37:1134-1137.
17. Tannuri U, Velhote MCP, Santos MM *et al.* Pediatric Liver Transplantation: Fourteen Years of Experience at The Children Institute in São Paulo, Brazil. Transpl Proceedings 2004;36:941-942.
18. Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T *et al.* Pediatric Transplantation: The Hamburg Experience. Transplantation 2005;79:1206-1209.

19. Fascinetto GV, Pérez RD, Zermeño JN *et al.* Experience of a Successful Pediatric Liver Transplant Program in Mexico. Transpl Proceedings 2005;37:1201-1202.
20. McDiarmid SV, Millis MJ, Olthoff KM, So SK. Indications for pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant 1998;2:106-116.
21. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.
22. Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH *et al.* Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. J Pediatr 1987;111:479-489.
23. McDiarmid S, Anand R, Lindblad AS *et al.* Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation 2002;74:173-181.
24. Guest JE, Hasse J. Nutritional aspects of Pediatric Liver Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. p. 227-35.
25. Ulivieri FM, Lisciandrano D, Gridelli B *et al.* Bone mass and body composition in children with chronic cholestasis befote and alter liver transplantation. Transplant Proc 1999; 31:2131-2134.
26. Burdelski MM, Rogiers Xavier. What lessons have we learned in pediatric liver transplantation? Forum on Liver Transplantation 2004 – p. 28-33.
27. Carone E, Chapchap P. Transplante de Fígado intervivos. In: Rocha PRS, Coelho LGV, Silva RG, Ferrari TCA. Tópicos em gastroenterologia. p. 397.

28. Fernandez CD, Arance MG, Bueno AV, Remacha EF. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento. An Pediatr 2004;60:42-55.
29. Kelly DA, Mayer D. Liver Transplantation. In: Kelly DA, ed. Diseases of the Liver and Biliary System in Children. London: Blackwell Science; 1999. p. 293-312.
30. Merrilt W. Complications of Liver Transplantation: a perioperative perspective. Liver transplant Surg 1999;5:342-344.
31. Jara P. Transplante hepático. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria – Diagnóstico e tratamento. Ed. Medsi, 2003. 811-831.
32. Bilik R, Yellen M, Superina RA. Surgical complications in children after liver transplantation. J Pediatr Surg 1992;27:1371-1375.
33. Farmer DG, Yersiz H, Ghobrial RM, McDiarmid SV, Gornbein J, Le H, *et al.* Early graft function after paediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living-related liver grafts. Transplantation 2001;72:1795-1802.
34. Ploeg RJ *et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – A multivariant analysis. Transplantation 55:807 – 813, 1993.
35. Zetterman RK *et al.* Age and liver transplantation: a report of the liver transplantation database. Transplantation 66:500-506, 1998.
36. Wall WJ. Predicting outcome after liver transplantation. Liver transplant Surg 5:458-459, 1999.

37. Seaberg EC *et al*. Long-term patient and retransplantation-free survival by selected recipient and donor characteristics: an update from the Pitt-UNOS liver transplant registry. Clinical transplants 15-28, 1997.
38. Marsman WA *et al*. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. Transplantation 62:1246-1251, 1996.
39. Todo S *et al.* Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. Transplantation 47:903-905, 1989.
40. Blankensteijn JD, Terpstra OT. Liver preservation: The past and the future. Hepatology 13:1235-1250, 1991.
41. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. Transplantation 55:230-234, 1993.
42. Thurman RG *et al.* Hepatic reperfusion injury following orthotopic liver transplantation in the rat. Transplantation 46:502-506, 1988.
43. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 312:159-163, 1985.
44. D'Alessandro AM *et al.* The predictive value of liver transplantation. Transplantation 51:157-163, 1991.
45. Vazquez J, Santamaria ML, Murcia J, Gamez M, Jara P, Diaz MC, *et al.* Our first 100 consecutive pediatric liver transplants. Eur J Pediatr Surg 1995;5:67-71.
46. Stringer MD, Marshall MM, Muiesan P, Karani JB, Kane PA, Mieli-Vergani G, *et al.* Survival and outcome after hepatic artery thrombosis complicating paediatric liver transplantation. J Pediatr Surg 2001;36:888-891.

47. Cheng YF, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Chen YS, Wang CC, *et al.* 3DCT angiography for detection of vascular complications in paediatric liver transplantation. Liver Transpl 2004;10:248-252.
48. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw Jr BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. Am J Surg 1991;161:76-82.
49. Millis JM, Searman DS, Piper JB, Alonso EM, Kelly S, Hackworth CA, *et al.* Portal vein thrombosis and stenosis in paediatric liver transplantation. Transplantation 1996;62:748-754.
50. de Ville de Goyet J, Clapuyt P, Otte JB. Extrahilar mesenterico-left portal shunt to relieve extrahepatic portal hypertension after partial liver transplant. Transplantation 1992;53:231-232.
51. Deen JL, Blumberg DA. Infectious disease considerations in paediatric organ transplantation. Semin Pediatr Surg 1993;2:218-234.
52. Rubin RH. Prevention of infection in the liver transplant recipient. Liver Transpl Surg 1996;2:89-98.
53. Mellon A, Shepherd RW, Faoagali JL, Balderson G, Ong TH, Patrick M, *et al.* Cytomegalovirus infection after liver transplantation in children. J Gastroenterol Hepatol 1993;8:540-544.
54. Yanes BS, Ament ME, Mc Diarmid SV, Martin MG, Vargas JH. The involvement of the gastrointestinal tract in post-transplant lynphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nut 1999;28:380-385.

55. Krieger NR, Martinez OM, Krams SM, Cox K, So S, Esquivel CO. Significance of detecting Epstein-Barr-Specific Sequences in the peripheral blood of asymptomatic pediatric liver transplant recipients. Liver Transplant 2000;6:62-66.

56. Morgan G, Superina RA. Lymphoproliferative disease after paediatric liver transplantation. J Pediatr Surg 1994;29:1192-1196.

57. Malatack JF, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine, and lymphoproliferative disease: a growing concern. J Peditr 1991;118:667-675.

58. Vieira S, Amaral B, Oliveira JR, Silveira TR. Perfil das formas hepática e óssea da fosfatase alcalina em crianças e adolescentes com osteopenia colestática. GED 18:19-25, 1999.

59. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS. The SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantation. 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of first liver transplant in the United States and Canada. Pediatr transplant 2004;8:273-283.

60. Quiroga J *et al.* Causes and timing of first allograft rejection in orthotopic liver transplantation – associated risk factors and outcome. Transplantation 14:1054-62, 1991.

61. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. Liver Transplant Surg 1999; 5:530-536.

62. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung J, *et al.* Pediatric liver transplantation: a single center experience spanning 20 years. Transplantation 2002;73:941-947.

63. Aw MM, Taylor RM, Verma A, Parke A, Baker AJ, Hadzic D, *et al.* Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. Transplantation 2003;27;75:796-799.

64. Gupta P, Kaufman S, Fishbein TM. Sirolimus for solid organ transplantation in children. Pediatr Transplant 2005;9:269-276.

65. Mor E *et al.* Acute cellular rejection following liver transplantation: clinical pathologic features and effect on outcome. Semin Liver Dis 12:28-40, 1992.

66. Poraydo MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. Semin Liver Dis 15:139-155, 1995.

67. Jain A, Mazariegos G, Pokharna R, Parizhskaya M, Kashyap R, Kosmach-Park B, *et al.* The absence of chronic rejection in paediatric primary liver transplant patients who are maintained on tacrolimus-based immunosupression: a long-term analysis. Transplantation 2003;75:1020-1025.

68. Gupta P, Hart J, Cronin D, Kelly S, Millis JM, Brady L. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. Transplantation 2001;72:1098-1102.

69. Abbasoglu O *et al.* Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. Transplantation 64:1801-07, 1997.

70. Pirsch JD *et al.* Evidence that the vanishing bile duct syndrome is vanishing. Transplantation 49;1015-18, 1990.

71. Arnold JC *et al.* Cytomegalovirus infection persists in the liver graft in the vanishing bile duct syndrome. Hepatology 16:285-92, 1992.

72. Manez R *et al.* The influence of HLA matching of cytomegalovirus hepatitis and chronic rejection after liver transplantation. Transplantation 55:1067-1071, 1993.

73. Knechtle SJ. Rejection of the liver transplant. Seminars in Gastrointestinal Disease 9(3):126-35, 1998.

74. Reichert PR *et al.* Biliary tract complications of reduced-organ liver transplantation. Liver Transplant Surg 4:343-349, 1998.

75. Randoux O, Gambiez L, Navarro F, *et al.* Post-liver transplantation thrombopenia: a persistent immunologic sequestration?. Transplant Proc 1995;27:1710

76. Holman MJ, Gonwa TA, Cooper B, *et al.* FK506 associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Transplantation 1993;55:205.

77. Singh N, Gayowski T, Yu VL. Herpes zoster-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in a liver transplant recipient: a case report and over view. Transpl Int 1995;8:58.

78. Assy N, Rosenthal E, Hazani A, *et al.* Human parvovirus B19 infection associated with idiopathic thrombocytopenic purpura in a child following liver transplantation. J Hepatol 1997;27:934.

79. Takatsuki M, Uemoto S, Kurokawa T, Koshiba T, Inomata Y, Tanaka K. Idiopathic thrombocytopenic purpura after a living-related liver transplantation. Transplantation 1999;67:479.

80. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. Am J Hematol 1994;46:120.

81. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, *et al.* Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. Transplant Int 2000;13:73-78.

82. Valentini RP, Imam A, Warrier I, Ellis D, Ritchey AK, Ravindranath Y, *et al.* Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia. Pediatr Transplant 2006;10:358-361.

83. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311:699.

84. Hiatt JR, Ament ME, Berquist WE, Brems JF, Brill JE, Colonna 2nd JO, *et al.* Paediatric liver transplantation at UCLA. Transpl Proc 1987;19:3282.

85. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, *et al.* Pediatric liver transplantation in 808 consecutive children: 20-years experience from a single center. Transpl Proc 2002;34:1955-1957.

ARTIGO 2

Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG

RESUMO

Objetivos: Avaliar a experiência dos primeiros dez anos de transplante hepático em crianças e adolescentes do Serviço de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em Belo Horizonte (HC-UFMG).

Métodos: Estudo descritivo, através da análise retrospectiva de 84 pacientes menores de 18 anos inscritos em lista para transplante hepático no HC-UFMG, no período de março de 1995 a janeiro de 2006, quanto as seguintes variáveis: idade, gênero, grupo sanguíneo, indicação do transplante, escores de gravidade (Child-Pugh, Malatack, PELD/MELD), tempo de espera em lista, complicações pós-operatórias e sobrevida.

Resultados: De 84 pacientes inscritos, 40 foram submetidos ao transplante hepático, ocorrendo dois retransplantes. Vinte e seis faleceram na lista de espera. A Atresia Biliar foi a indicação mais freqüente. A idade no momento do transplante variou de 1,9 a 19,8 anos, mediana 6,6 anos. Dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático 13 morreram. A sobrevida do grupo transplantado 70% com 180 dias, e 67,2% durante os cinco anos pós-transplante. O tempo de espera em lista dos 40 pacientes transplantados apresentou mediana de 291 dias. As complicações pós-transplante não relacionadas ao enxerto ocorreram em 17 dos 42 transplantes (40,5%):

instabilidade hemodinâmica (40,5%) e complicações neurológicas (38%). As complicações relacionadas ao enxerto ocorreram em 24 dos 42 transplantes (57,1%), prevalecendo, as complicações vasculares (30,8%), sendo 16,6% trombose da artéria hepática; episódio de rejeição aguda ocorreu em 19% dos casos. A causa de óbito das crianças que faleceram no pós-tranplante mais frequente foi o não funcionamento primário do enxerto (30,7%).

Conclusão: Os resultados encontrados dentro do grupo transplantado em nosso serviço são semelhantes ao que é observado na literatura, em relação às indicações e complicações no pós-transplante, o que enfatiza a importância do trabalho realizado até então. No entanto, ainda temos possibilidade e necessidade de melhora com o objetivo de reduzir o número de complicações não relacionadas ao enxerto, melhora das complicações vasculares, sobretudo aquelas relacionadas à artéria hepática, para que ocorra uma melhora na sobrevida a longo prazo.

Transplante hepático pediátrico: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG

INTRODUÇÃO

Com mais de 30 anos de experiência desde sua introdução na prática médica, o transplante hepático evoluiu, acumulando progressos e se firmando como a única opção terapêutica eficaz no tratamento de pacientes portadores de doenças hepáticas avançadas (1).

O transplante de fígado melhorou sobremaneira a taxa de sobrevida das crianças e adolescentes com doença hepática terminal. Os pacientes que outrora tinham prognóstico fatal, na atualidade, são submetidos ao transplante hepático, com taxas de sobrevida que variam de 80% a 90% em um ano (2).

O transplante de fígado está indicado em todas as crianças com doença hepática com deterioração progressiva das condições de saúde, antes do aparecimento de complicações que determinem risco excessivo com o procedimento. Nesse contexto, são indicadores da necessidade de transplante: colestase, prurido e/ou ascite intratáveis do ponto de vista clínico; hipertensão porta com sangramento de varizes sem resposta ao tratamento; episódios múltiplos de colangite ou um único episódio de peritonite bacteriana espontânea; síntese hepática progressivamente deficiente (coagulopatia, hipoalbuminemia); repercussão no crescimento pondo-estatural e encefalopatia hepática (3). A atresia biliar é a principal indicação na faixa etária pediátrica (4).

Este estudo tem como objetivo descrever a experiência dos dez anos de transplante hepático pediátrico do Grupo de Transplantes do Instituto Alfa de

Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em relação às seguintes variáveis: indicações, idade, gênero, grupo sanguíneo, avaliação antropométrica, avaliação quanto à gravidade através dos escores de Child-Pugh, Malatack, PELD e MELD.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, resultante da avaliação retrospectiva de crianças e adolescentes com indicação de transplante hepático, inscritos em lista de espera, no período de março de 1995 a janeiro de 2006 (ANEXO A). Foram incluídos todos os pacientes menores de 18 anos, atendidos pelo Grupo de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG e inscritos na lista de espera do estado de Minas Gerais. Os critérios de inclusão utilizados para inscrição em lista atendem a Portaria 541, de 14/03/2002 do Sistema Nacional de Transplantes (5). Oitenta e quatro pacientes preencheram os critérios de inclusão; 40 foram submetidos ao transplante hepático, sendo que dois foram retransplantados.

Para os 84 pacientes, foram avaliadas as variáveis: idade da inscrição em lista de espera, gênero, grupo sanguíneo, indicações de transplante hepático, peso e altura no momento da inscrição em lista de espera, escores de Child-Pugh (ANEXO B) e Malatack (ANEXO C), PELD (para menores de 12 anos), e MELD (maiores de 12 anos).

Para o grupo dos transplantados foram analisados: a idade no momento do transplante, o tempo de espera em lista, estado sorológico para

citomegalovírus e Epstein Barr no pré-transplante, complicações e sobrevida pós-transplante, tipo de imunossupressão utilizada, permanência hospitalar e em unidade de terapia intensiva no pós-operatório e dias de intubação traqueal com ventilação mecânica.

Em relação às complicações não relacionadas ao enxerto no pós-transplante foram considerados como critérios: **complicações respiratórias** nos casos de derrame pleural, obstrução alta após a extubação, pneumocistose e traqueostomia, barotrauma em decorrência da ventilação mecânica; **complicações hemodinâmicas** nos pacientes que tiveram instabilidade hemodinâmica e necessitaram de reposição volêmica ou aminas; **complicações infecciosas** naqueles que necessitaram do uso de antibióticos, antifúngicos ou antivirais, com exceção dos esquemas profiláticos do pós-transplante e nos casos de preempitivo para doenças virais; **complicações neurológicas** nos pacientes com alteração de nível de consciência no pós-transplante hepático, ou que apresentaram déficit motor ou cognitivo, além de crises convulsivas; **complicações renais** nas situações de alteração de função renal com elevação das escórias (creatinina e uréia).

Em relação às complicações relacionadas ao enxerto no pós-transplante foram considerados como critérios: **não-funcionamento primário** nas situações onde ocorreu coagulopatia persistente, acidose, hipercalemia e aminotransferases progressivamente elevadas; **rejeição aguda** quando ocorreram alterações laboratoriais (aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama glutamiltransferases) que melhoraram com ajuste do esquema imunossupressor e/ou associados a histopatologia hepática sugestiva (BANFF);

rejeição crônica na presença de alterações laboratoriais (aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama glutamiltransferases) com biópsia hepática alterada; **complicações vasculares e biliares** documentadas através dos exames de imagem e alterações laboratoriais.

A análise dos dados foi efetuada com os recursos estatísticos do *software* EPI INFO 6.04 (6). As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de χ^2, com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

As avaliações dos dados antropométricos foram obtidas através do *software* EPI INFO (programa Epinut), com valores de escore Z para peso/idade e altura/idade, utilizando o padrão de referência do NCHS (The National Center for Health Statistics). (6)

Para avaliação do tempo de sobrevida após transplante foi empregado o programa KMSURV (6). A data limite foi fixada em 31 de janeiro de 2006. A avaliação foi diferenciada para causas fulminantes e não-fulminantes. A data do transplante foi considerada o tempo zero. A variável tempo foi estabelecida em dias. A sobrevida em lista de espera também foi avaliada da mesma forma, sendo a data de inscrição, o tempo zero e a variável tempo, determinada em

anos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. (ANEXO D).

RESULTADOS

Foram avaliadas 84 crianças e adolescentes, inscritos em lista de transplante hepático. Destes, 40 pacientes foram submetidos ao transplante, ocorreram dois retransplantes, 26 foram a óbito na lista de espera e 18 pacientes aguardavam o procedimento. Em relação ao grupo sanguíneo, 39 pacientes eram do grupo O, 37 do grupo A e 8 eram do grupo B.

As características do grupo de pacientes inscritos, de pacientes transplantados e dos que faleceram em lista de espera estão descritos na tabela 1. Não houve diferença com significância estatística entre o grupo de pacientes transplantados (excluindo os casos de fulminantes) quando comparado ao grupo de pacientes que morreram em lista de espera em relação ao gênero (p=0,78), à idade no momento da inscrição em lista (p=0,16) e à classificação de Child-Pugh (p=0,06), Malatack (p=0,19), MELD (p=0,68) e PELD (p=0,54).

Tabela 1 – Características dos pacientes quanto ao gênero, à idade no momento da inscrição em lista e aos escores de Child-Pugh, Malatack, PELD e MELD.

Características	Pacientes inscritos (total – 84)	Transplantados excluindo fulminantes (total – 30)	Transplantados insuficiência hepática fulminante (total – 10)	Pacientes que faleceram em lista de espera (total – 26)
Gênero				
• Masculino	44 (52,4)%	16 (55%)	04 (40%)	12 (46%)
Idade à inscrição (anos)				
• Mediana	4,7	6,6	10,5	4,6
• p(25%)/p(75%)	2 / 11,9	3,8 / 12,6	8 / 12	2,6 / 17,7
Child-Pugh				
• A	08 (9,50%)	04 (13,3%)	--	02 (07,80%)
• B	44 (52,4%)	21 (70,0%)	--	12 (46,10%)
• C	27 (32,0%)	05 (16,7%)	10 (100%)	12 (46,10%)
• Perdas	05 (06,0%)	--	--	--
Malatack				
• Baixo risco	52 (61,9%)	23 (76,7%)	--	11 (42,3%)
• Moderado risco	10 (11,9%)	04 (13,3%)	--	06 (23,1%)
• Alto risco	07 (8,3%)	03 (10,0%)	--	04 (15,3%)
• Não classificado	15 (17,9%)	--	10 (100%)	05 (19,3%)
PELD	(59 crianças)	(24 pacientes)	(7 pacientes)	(21 pacientes)
• Mediana	13	14,5	42,5	14
• p(25%)/p(75%)	-7 / 48	-2 / 48	32 / 44	-7 / 43
MELD	(17 pacientes)	(5 pacientes)	(3 pacientes)	(5 pacientes)
• Mediana	19	15	37,5	24
• p(25%)/p(75%)	9 / 44	10 / 19	31 / 44	21 / 31

A atresia biliar foi a mais freqüente (Tabela 2). As indicações do transplante nos quatro pacientes com classificação de Child-Pugh A foram prurido intratável (em um paciente com síndrome de Alagille), e hemorragia digestiva alta secundária a hipertensão porta em três pacientes.

Tabela 2. Diagnóstico da doença hepática nos pacientes inscritos em lista de espera para transplante e naqueles submetidos ao transplante hepático.

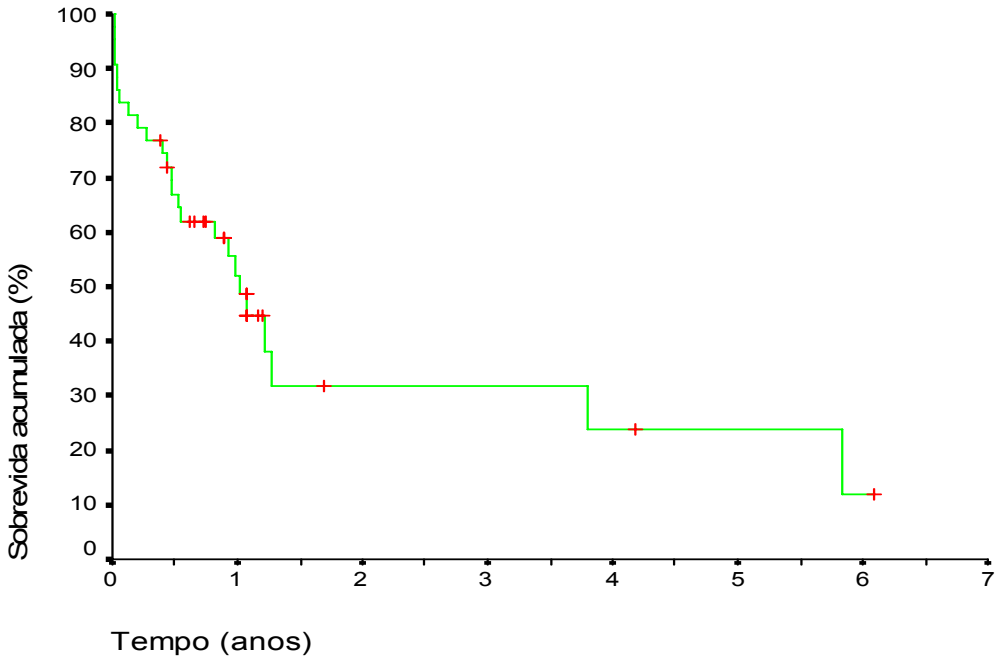
Grupo de pacientes	Doença hepática	Freqüência n / (%)
Pacientes inscritos	Atresia biliar	30 (35,7%)
(84 pacientes)	Hepatite fulminante	15 (17,9%)
	Cirrose criptogênica	13 (15,5%)
	Hepatite auto-imune	06 (7,1%)
	Deficiência de alfa-1-antitripsina	06 (7,1%)
	Cisto de colédoco	03 (3,6%)
	PFIC	02 (2,4%)
	Colangite esclerosante	02 (2,4%)
	Síndrome de Alagille	02 (2,4%)
	Outros *	05 (6,0%)
Pacientes transplantados	Atresia Biliar	14 (35%)
(40 pacientes)	Hepatite fulminante	10 (25%)
	Cirrose criptogênica	06 (15%)
	Deficiência de alfa-1-antitripsina	03 (7,5%)
	Hepatite auto-imune	02 (5,0%)
	Cisto de Colédoco	02 (5,0%)
	Outros **	03 (7,5%)

* Glicogenose, Wilson, Hipoplasia de ductos, Crigler-Najjar, Budd Chiari
** Síndrome de Alagille, Crigler-Najjar e Budd Chiari
PIFC – colestase intra-hepática familiar progressiva

Entre os 10 pacientes com hepatite fulminante transplantados, apenas cinco tiveram a etiologia determinada: hepatite pelo vírus A (dois casos), hepatite medicamentosa por fenoproporético (um caso), hepatite auto-imune (um caso) e doença de Wilson (um caso).

As causas de óbito nas crianças que faleceram na lista de espera foram sepse (38,1% dos casos), falência de múltiplos órgãos secundária à insuficiência hepática (30,1%), coagulação intravascular disseminada (9,5%), hemorragia digestiva alta (9,5%), abdome agudo (6,4%) e hemorragia pulmonar (6,4%). A avaliação da curva de mortalidade dos pacientes em lista de espera encontra-se no gráfico 1.

Gráfico 1 – Curva de sobrevida dos 44 pacientes não-transplantados em lista de espera.



Na análise da curva de sobrevida dos 44 pacientes inscritos e não transplantados, 26 faleceram em lista de espera, 25% dos óbitos ocorreram nos primerios 95 dias da inscrição, 50% ocorreram dentro dos 354 dias de espera em lista.

Descrição dos pacientes transplantados

Em relação ao grupo sanguíneo, 18 eram do grupo O (45%), 16 do grupo A (40%) e 6 do B (15%). A idade no momento do transplante variou de 1,9 a 19,8 anos, mediana 6,6 anos (IQ25/75% = 3,8/12,6 anos). A distribuição por faixa etária do grupo transplantado encontra-se na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição por faixa de idade dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da UFMG.

Idade (anos)	**Freqüência Relativa**	**Freqüência absoluta (%)**
1 a 5 anos	14	35,0
5 a 10 anos	11	27,5
> 10 anos	15	37,5
Total	40	100,0

O tempo de espera em lista entre os 40 pacientes variou de 2 a 1567 dias, mediana de 291 dias (IQ25/75%= 16/554 dias). O tempo de espera em lista para os 30 pacientes, excluindo o grupo de hepatite fulminante, apresentou variação de 16 a 1567 dias, mediana de 492 dias (IQ25/75%= 215/641 dias). No grupo de pacientes com hepatite fulminante, o tempo de espera variou de 2 a 18 dias, mediana de quatro dias (IQ25/75%= 3/4).

Ocorreram dois retransplantes em decorrência de trombose da artéria hepática; um paciente com hepatite fulminante evoluiu bem após o segundo procedimento; outro, com cirrose criptogenética faleceu em decorrência de nova trombose da artéria hepática no segundo enxerto.

Sobrevida pós-transplante

Treze (32,5%) dos 40 transplantados morreram. A idade desses pacientes na ocasião do óbito variou de 1,8 a 13,6 anos (mediana de 6,7 anos). O tempo de sobrevida variou de 0 a 204 dias pós-transplante com mediana de sete dias (IQ25-75% 4-12 dias). Os diagnósticos dos pacientes com as respectivas causas de morte estão na Tabela 4.

Tabela 4 – Diagnósticos de base e causa de morte dos pacientes transplantados.

N	Diagnóstico	Causa da morte	Idade (anos)
1	Atresia biliar	NFP	1,8
2	Cisto de colédoco	Trombose de artéria hepática e veia porta	2,3
3	Atresia biliar	NFP	3,1
4	Atresia biliar	NFP	3,8
5	Atresia biliar	Disfunção de múltiplos órgãos	5,6
6	Atresia biliar	Pós-operatório (correção de fístula biliar)	5,7
7	Fulminante	POI de transplante hepático	6,7
8	Fulminante	NFP	7,1
9	Fulminante	POI de transplante hepático	8,8
10	Criptogenética	Trombose de artéria hepática	11,1
11	Fulminante	Edema cerebral	11,9
12	Fulminante	POI de transplante hepático	12,9
13	Fulminante	POI de transplante hepático	13,6

POI – pós-operatório imediato – causa específica não determinada pela avaliação do prontuário.
NFP- não-funcionamento primário do enxerto.

Na análise da curva de sobrevida dos 40 pacientes transplantados, a probabilidade de sobrevida com 180 dias foi de 70%, e mantendo-se de 67,2% ao longo dos cinco anos pós-transplante (Gráfico 2). Entre os pacientes com hepatite fulminante, a probabilidade de sobrevida foi de 40% aos 28 dias (Gráfico 3).

Grafico 2 - Curva de sobrevida dos 40 pacientes submetidos a transplante

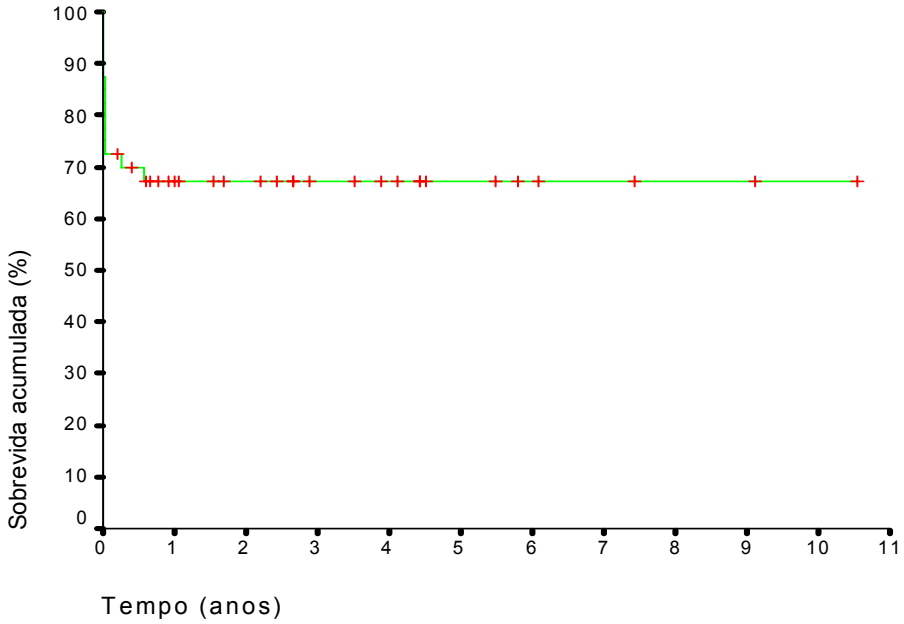
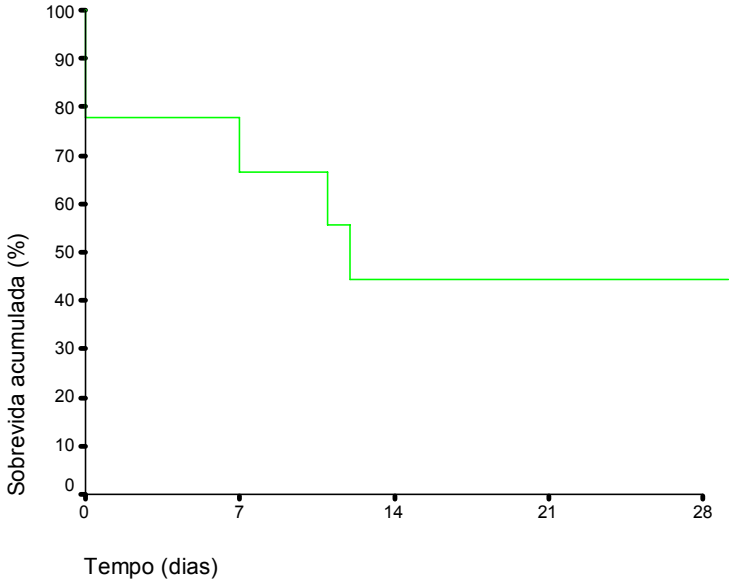
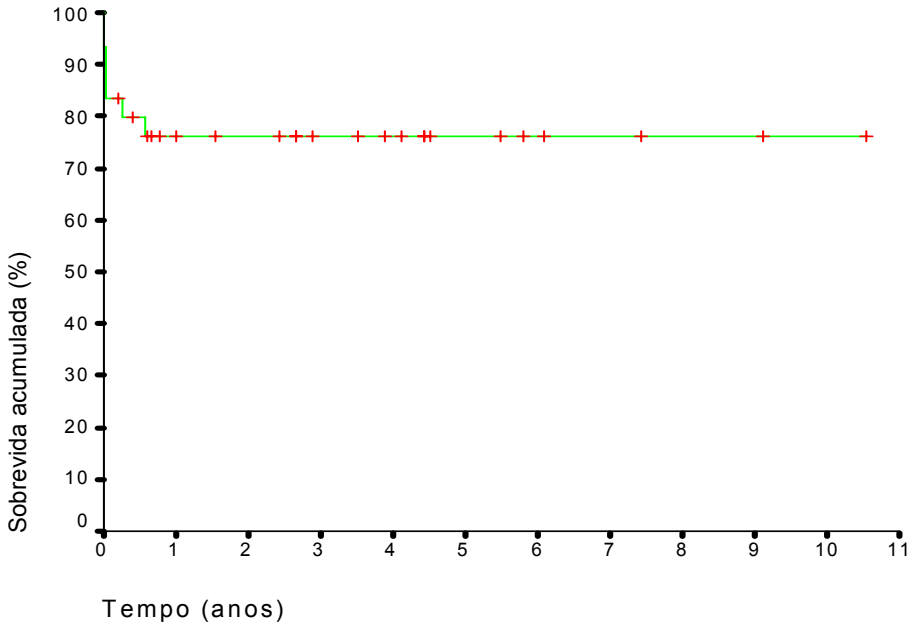


Gráfico 3 - Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático por hepatite fulminante.



Excluindo os casos de hepatite fulminante, a probabilidade de sobrevida com cerca de 180 dias de 79,8% , e mantendo-se de 76,2% ao longo dos cinco anos pós-transplante (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Curva de sobrevida pós-transplante em pacientes com doença hepática não-fulminante.



Período de CTI pediátrico após o transplante

O tempo de permanência no CTI pediátrico variou de 2 a 80 dias pós-transplante, com média de 12,2 dias ± 15,9 DP e mediana de 7 dias em 29 pacientes que foram transplantados e tiveram alta para enfermaria, 11 pacientes faleceram no CTI. O tempo de intubação traqueal nos 29 pacientes variou de 1 a 15 dias, com média de 4,1 ± 3,62 DP dias. O tempo de permanência hospitalar nos 28 pacientes que tiveram alta para o domicílio variou de 8 a 123 dias, com média de 30,4 dias ± 26,8 DP e mediana de 21,5 dias, sendo que um paciente foi a óbito na enfermaria.

Complicações pós-transplante

As complicações pós-transplante não relacionadas ao enxerto ocorreram em 17 dos 42 transplantes (40,5%). As complicações hemodinâmicas ocorreram em 40,5% dos transplantes, neurológicas em 38%, infecciosas em 35,7%, respiratórias em 33,3% e renais em 23,8%.

As complicações relacionadas ao enxerto foram observadas em 24 (57,1%) dos 42 transplantes realizados, conforme revela a tabela 5.

Tabela 5 - Complicações pós-transplante hepático relacionado ao enxerto.

Complicações	**Frequência acumulada (n - %)**
Rejeição aguda	8 (19,0%)
Trombose da artéria hepatica	7 (16,6%)
Estenose da artéria hepatica	4 (9,5%)
Não-funcionamento primário	4 (9,5%)
Complicações biliares	3 (7,1%)
Trombose da veia porta	2 (4,7%)
Rejeição crônica	1 (2,3%)

Em três casos de trombose da artéria hepática, ocorreu a formação de colaterais arteriais que mantiveram preservado a função hepática e a árvore biliar, sem necessidade de retransplante.

Esquema de Imunossupressão

Dos 40 pacientes submetidos ao transplante hepático, 34 foram analisados quanto à imunossupressão (seis faleceram antes de iniciar a imunossupressão). Destes, 23 pacientes (67,6%) receberam tacrolimus e 11 (32,4%) receberam ciclosporina, e todos receberam a associação da prednisona nos primeiros seis meses. Posteriormente, a ciclosporina foi substituída pelo tacrolimus.

Avaliação sorológica para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus

A avaliação sorológica para citomegalovirus (CMV) foi analisada no pré-transplante em 28 dos 40 pacientes transplantados. Destes, 26 pacientes eram IgG positivo (92,9%). Dois pacientes eram suscetíveis (IgG e IgM negativos) (7,1%). Para o vírus Epstein-Barr (EBV), foram avaliados 16 dos 40 pacientes transplantados. Nove pacientes apresentavam IgG positivo (56,2%) enquanto sete pacientes eram suscetíveis (43,8%).

Avaliação antropométrica

Na avaliação dos 30 pacientes transplantados (excluindo as fulminantes), o escore z para peso /idade, no momento da inscrição em lista de espera, variou de -2,67 a 1,97 (média de -1,2 ± 1,07 e mediana de -1,44). O escore z para altura/idade variou de -4,05 a 1,6 (média de -1,57 ± 1,38 e mediana de -1,72).

DISCUSSÃO

O transplante hepático pediátrico tornou-se uma realidade em nosso país com grande expansão a partir da década de 90. No Hospital das Clínicas da UFMG, o primeiro transplante hepático pediátrico foi realizado em setembro de 1995. Desde então, 84 crianças e adolescentes foram inscritos para realização do procedimento até o mês de janeiro de 2006, e destes, 40 foram submetidos ao transplante através de doação cadáver. O baixo índice de crianças transplantadas, menor que 50%, está relacionado não só à escassez de doações em todo o país, mas também ao sistema de ranqueamento utilizado no estado durante o período do estudo, que envolve o peso do doador e do receptor, o que dificultou o direcionamento das doações para a faixa etária pediátrica.

A mortalidade em lista de espera desta casuística, que incluiu somente crianças e adolescentes foi de 30,8%, menor que a relatada em algumas regiões do nosso país, que varia em torno de 50% incluindo todas as faixas etárias. No entanto, foi maior que a dos países desenvolvidos, onde existe relato de até 5% para a faixa pediátrica (7,8). Esses altos índices de mortalidade podem ser atribuídos ao longo tempo de espera em lista, em que 50% dos óbitos observados nesta casuística ocorreram nos primeiros 354 dias após a inscrição, tempo inferior ao tempo de espera até o transplante do grupo transplantado por não fulminantes, que apresentou uma mediana até o transplante de 492 dias. Essa observação nos leva a enfatizar a importância da redução do tempo de espera em lista, seja através de uma maior conscientização e sensibilização da população, dos governantes e dos profissionais da área de saúde, quanto à

importância e à necessidade da doação e captação de órgãos, como também através da implantação de técnicas cirúrgicas como a redução, *split* e o transplante inter-vivos. Tais medidas vêm sendo aplicadas em outros países com redução da taxa de mortalidade em lista para até 5%, como relatado na Alemanha (8).

Outro fator que poderia contribuir para um maior número de óbito em lista seria a inscrição dos pacientes em uma fase já avançada da doença hepática, fato este que não ocorreu nesta casuística. Ao avaliar os escores de gravidade dos pacientes inscritos, pode-se observar que o Child-Pugh mais freqüente foi o B, a mediana do PELD foi menor que 15 e o Malatack mais encontrado foi o de risco baixo, o que evidencia que, a grande maioria foi inscrita no momento adequado, dentro do que é determinado pela literatura e pela regulamentação do Ministério da Saúde (5,9,10,11).

Segundo a literatura, os pacientes pediátricos com Malatack de risco baixo, apresentam menos de 25% de chance de morte nos próximos seis meses, o que seria um tempo ideal para se aguardar um transplante hepático (10). Em nossa casuística, o escore de Malatack no grupo que morreu na lista de espera era de baixo risco em 42,3% dos pacientes. Portanto mesmo esse grupo de baixo risco não se beneficiou com o transplante em razão do tempo em espera.

Assim como relatado na maioria dos centros de transplante pediátrico, exceção da Turquia onde as principais causas são doenças metabólicas, a atresia biliar foi a indicação mais freqüente nesta casuística (8,12,13,14,15,16). O fato do segundo diagnóstico mais freqüente no grupo transplantado ser a hepatite fulminante está relacionado principalmente a prioridade que estes

pacientes alcançam, conseguindo doações de fígado que provavelmente iriam para receptores adultos, sendo também a segunda indicação em outros estudos (12,14,15).

Encontramos uma sobrevida após o transplante de 67,2% ao longo dos cinco anos, resultado este no limite inferior aos relatados pelos principais centros de transplante hepático em crianças de todo o mundo, onde a taxa de sobrevida pode alcançar 90% no primeiro ano após o transplante e 64,3% a 83,3% no período de cinco anos (13,17,18,19,20). No entanto, se avaliarmos somente o grupo de pacientes transplantados por não-fulminantes, podemos observar que a sobrevida ao longo de cinco anos foi de 76,2%, o que está dentro dos resultados obtidos pelos principais centros de transplante do mundo (8,20,21).

Esta diferença nas curvas de sobrevida, com a exclusão dos casos de hepatite fulminante, pode ser explicada pelo fato dos pacientes com hepatite fulminante terem apresentado uma taxa de sobrevida de 40% nos primeiros 28 dias após o transplante, fator este confirmado por dados da literatura em que a taxa de mortalidade no pós-transplante destes pacientes é alta, variando em torno de 50%, provavelmente em decorrência da gravidade clínica que se encontram no momento do transplante (22). Deve ser destacado que entre os pacientes transplantados por hepatite fulminante, não se identificou um fator causal definitivo que ocasionou o óbito. No entanto, acreditamos que foram na sua maioria em decorrência de complicações não relacionadas ao enxerto, como instabilidade hemodinâmica e falência de múltiplos órgãos, em razão das condições clínicas debilitadas que os pacientes apresentavam no momento do

transplante, agravados por um tempo de espera maior pela doação de um órgão, que em nosso grupo variou de 2 a 18 dias, com mediana de quatro dias.

Os óbitos entre os pacientes transplantados ocorreram na sua maioria na primeira semana após o procedimento cirúrgico, tendo como principais causas aquelas relacionadas ao enxerto, como o não-funcionamento primário (30,7%) e a trombose da artéria hepática (15,4%); ta como tem ocorrido na casuística nacional (4). No entanto, este resultado difere de outros centros de transplante pediátrico, em que o quadro infeccioso tem sido a principal causa de óbito nos primeiros três meses após o transplante (2,8,12,20,21). A diferença pode ser atribuída ao número significativo de casos de hepatite fulminante, em que os óbitos ocorreram com maior freqüência na primeira semana pós-transplante, e a maior freqüência de trombose da artéria hepática encontrada nessa casuística (2).

Observamos como principais complicações não relacionadas ao enxerto, a presença de um quadro de instabilidade hemodinâmica (40,5%) e complicações neurológicas (38%), fato este não relatado na literatura, onde a principal causa tem sido as infecciosas. As infecções tem sido relatadas como as complicações mais comuns após o transplante hepático, podendo ocorrer em 60% a 70% dos casos, sendo a maior causa de morbi-mortalidade nos primeiros três meses após o transplante (2,17,24,20). Entre os fatores de risco para infecção estão, o uso dos inibidores de calcineurina e dos corticóides, a disfunção do enxerto, o tempo de permanência prolongado na UTI, a dependência de ventilação mecânica, a perfuração intestinal, o retransplante e o uso de anticorpos antilinfócitos para tratamento de rejeição (25). Em nossa

casuística encontramos uma alta freqüência de infecções (35,7%), no entanto, inferior aos dados da literatura, apesar de termos um tempo de internação hospitalar prolongado no pós-transplante em relação aos relatados na literatura, cuja média varia de 17 a 24 dias em alguns serviços (12,26,27).

O não-funcionamento primário do fígado é uma complicação grave do período pós-transplante, que pode ocorrer em 5% a 16% dos casos, sendo uma das principais causas de perda do enxerto e de indicação de retransplante (2,14,15,20,21,23). As razões podem ser advindas de problemas técnicos relacionados à cirurgia, ao doador (“doador marginal”), ao processo de obtenção do órgão (contribuem para a lesão isquêmica do enxerto) e ao receptor, como rejeições hiperagudas. A sua prevenção é difícil por ser uma entidade multifatorial. No entanto, deve-se evitar os fatores potenciais através de uma avaliação criteriosa do estado clínico do doador e do órgão a ser captado, cuidado relacionado à técnica cirúrgica, e à diminuição do tempo de isquemia do órgão. A indicação de retransplante é imediata, mas a maioria dos pacientes não conseguem aguardar uma nova doação.

As complicações pós-transplante relacionadas ao enxerto apresentaram frequência semelhante às casuísticas de transplantes pediátricos, prevalecendo, os casos de rejeição aguda e as complicações vasculares. A rejeição aguda é uma complicação freqüente, menos comum em lactentes menores de seis meses, aumentando entre as crianças maiores (17,28). Além da idade apresenta como fatores de risco, a etnia dos receptores e a imunossupressão (29). A incidência de rejeição aguda tem diminuído devido à utilização de imunossupressores cada vez mais potentes. O uso de tacrolimus está associado

a menor taxa de rejeição quando comparado a ciclosporina (20). Neste trabalho, ciclosporina foi utilizada iniciamente, e, após disponibilização pelo Sistema Único de Saúde, foi introduzido o tacrolimus. O estudo, no entanto, não permite concluir qual o melhor esquema imunossupressor.

Dentre as complicações vasculares, a trombose da artéria hepática é grave, levando à perda do enxerto e a indicação de retransplante imediato (2,12,13,15,20). É mais freqüente na faixa etária pediátrica (7% a 8%), em grande parte por questões técnicas, como a desproporção do diâmetro entre os vasos do doador e do receptor, com maior risco de estenose e trombose nas anastomoses (2). Sua incidência vem diminuindo em razão do aperfeiçoamento das técnicas de microcirurgia e ao uso de enxertos reduzidos com vasos mais calibrosos (2,19). Neste trabalho, foi encontrada uma taxa de trombose de artéria hepática de 16,6%, acima do relatado na literatura. Observamos ainda que em três casos de trombose da artéria hepática ocorreu uma reperfusão arterial colateral sem a necessidade de retransplante. Este fato tem sido relatado na literatura, onde até 40% dos casos de trombose da artéria hepática pode ocorrer uma sobrevida, sem necessidade de retransplante, devido ao desenvolvimento de colaterais arteriais que suprem o fígado e a árvore biliar (2,19).

A estenose da artéria hepática acontece em 5% a 10% dos casos, e pode ser tratada com sucesso através de angioplastia ou colocação de *stent*. Neste trabalho, observamos a estenose de artéria hepática em 9,5% (2). A trombose da veia porta, rara em adultos, acontece em mais de 33% dos receptores de transplante hepático pediátrico, diferente do observado nesta casuística, em que houve apenas dois casos (2).

As complicações biliares, como o extravasamento de bile, a obstrução biliar e o bilioma, são complicações comuns no transplante hepático pediátrico (30), em geral secundárias à trombose de artéria hepática. Foram observadas em 7,1% de nossos casos, semelhantes ao relatado na literatura (5% a 30%) (2).

Em nossa casuística tivemos um caso de DLPT (2,3%), relatada em 5% a 15% das crianças no pós-transplante (21,31,32,33), estando a infecção pelo vírus Epstein-Barr presente em 90% das crianças que apresentam o quadro. O risco de desenvolvimento da doença é maior nos pacientes com infecção primária pelo Epstein Barr (31,32). A avaliação sorológica para o vírus Epstein Barr foi realizada no pré-transplante em apenas 16 pacientes transplantados, uma vez que sua avaliação estava disponível pelo Sistema Único de Saúde no início do programa. No entanto, nos pacientes avaliados, cerca de metade ainda apresentava sorologia negativa para este vírus, resultado semelhante a outros estudos, em que até 65% das crianças são suscetíveis quando submetidas ao transplante (2,17). Cerca de 75% desse grupo susceptível pode desenvolver infecção primária pelo EBV nos primeiros seis meses de pós-operatório, o que aumenta o risco de desenvolvimento de doença linfoproliferativa após o transplante (17). A avaliação sorológica é obrigatória no pré-transplante com objetivo de monitoração do paciente quanto à infecção primária e a realização da profilaxia pós-transplante. O diagnóstico de infecção primária pelo EBV é de importância fundamental para que se efetue a redução das doses dos imunossupressores na tentativa de impedir a progressão para a DLPT (33).

As principais causas de retransplante imediato são o não-funcionamento primário do enxerto e a trombose da artéria hepática (8,13,20,21), sendo que a

longo prazo, a rejeição crônica tem sido a principal indicação (8). Em nossa casuística ocorreram dois retransplantes em decorrência da trombose da artéria hepática, não ocorrendo nenhum retransplante devido não funcionamento primário porque o óbito ocorreu antes de uma nova doação. No caso do paciente com rejeição crônica de nossa casuística, ocorreu uma resposta satisfatória com o acréscimo de micofenolato ao esquema imunossupressor.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que os resultados destes transplantes hepáticos pediátricos são semelhantes ao que é observado na literatura, tanto em relação às indicações e complicações no pós-transplante, o que enfatiza a importância do trabalho realizado até então. No entanto, ainda temos possibilidade e necessidade de melhora dos nossos resultados. Necessitamos buscar um maior aperfeiçoamento da equipe (intensivistas pediátricos, hepatologistas pediátricos e cirurgiões) com o objetivo de reduzir o número de complicações não relacionadas ao enxerto, e melhora nos resultados em relação às complicações vasculares, principalmente as associadas à artéria hepática, o que consequentemente levará a uma melhoria na sobrevida, que esteve no limite inferior à observada na literatura.

Os resultados deste trabalho nos trazem mais um dado para apresentarmos a sociedade quanto à necessidade de trilhar metas para melhoria do transplante hepático pediátrico em nosso estado, seja através da tentativa de maior sensibilização da classe médica, política e sociedade, em relação às doações de órgãos, tornando possível o alcance deste tratamento para um maior

número de crianças e adolescentes. Torna-se também importante a intensificação do programa de transplante hepático pediátrico inter-vivos, procedimento essencial na pediatria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasil IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de Fígado: Resultados Iniciais. Rev Col Bras Cir 2005;32:100-3.

2. Muiesan P, Vergani D, Vergani GM. Liver Transplantation in Children. J Hepatol 2007;46:340-8.

3. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. Liver Transplant Surg 1998;4(suppl 1):218-39.

4. Ferreira TF, Vieira SMG, Silveira TR. Transplante hepático. J Pediatr (Rio de Janeiro) 2000;76(Supl 2):S198-S208.

5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 541, de 14 de março de 2002. diário Oficial da União, Brasília, DF.

6. Goulart EMA. Metodologia e Informática na Pesquisa Médica. Gráfica e Editora Cultura. 2000.

7. Carone E, Chapchap P. Transplante de Fígado intervivos. In: Rocha PRS, Coelho LGV, Silva RG, Ferrari TCA. Tópicos em gastroenterologia. p. 397.

8. Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T *et al.* Pediatric Transplantation: The Hamburg Experience. Transplantation 2005;79:1206-1209.

9. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.

10. Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH *et al.* Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. J Pediatr 1987;111:479-489.

11. McDiarmid S, Anand R, Lindblad AS *et al.* Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation 2002;74:173-181.

12. Buckel E, Uribe M, Brahm J *et al*. Outcomes of Orthotopic Liver Transplantation in Chile. Transpl Proceedings 2003;35:2509-2510.

13. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M *et al.* Outcomes of pediatric liver transplant recipients in Turkey: Single center experience. Pediatr Transplantation 2005;9:723-728.

14. Spearman CWN, McCulloch M, Millar AJW *et al.* Liver Transplantation for Children: Red Cross Children's Hospital Experience. Transpl Proceedings 2005;37:1134-1137.

15. Tannuri U, Velhote MCP, Santos MM *et al.* Pediatric Liver Transplantation: Fourteen Years of Experience at The Children Institute in São Paulo, Brazil. Transpl Proceedings 2004;36:941-942.

16. Fascinetto GV, Pérez RD, Zermeño JN *et al.* Experience of a Successful Pediatric Liver Transplant Program in Mexico. Transpl Proceedings 2005;37:1201-1202.

17. Kelly DA, Mayer D. Liver Transplantation. In: Kelly DA, ed. Diseases of the Liver and Biliary System in Children. London: Blackwell Science; 1999. p. 293-312.

18. Stringer MD, Marshall MM, Muiesan P, Karani JB, Kane PA, Mieli-Vergani G, *et al.* Survival and outcome after hepatic artery thrombosis complicating paediatric liver transplantation. J Pediatr Surg 2001;36:888-891.

19. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 312:159-163, 1985

20. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung J, *et al.* Pediatric liver transplantation: a single center experience spanning 20 years. Transplantation 2002;73:941-947.

21. Uribe M, Buckel E, Ferrario M, Godoy J, González G, Hunter B, Ceresa S, Cavallieri S, Berwart F, Herzog C, Santander MT, Calabrán L. Pediatric liver transplantation: Tem years of experience in a multicentric program in Chile. Transplantation Proceeding 2005; 37:3375-77.

22. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L *et al*. Orthotopic homotransplantation of human liver. Ann Surg 1968;168:392-415 *apud* Lee H, Vacanti JP. Liver transplantation and its long-term management in children. Pediatr Clin North Am, 1996;43:99-125.

23. Bilik R, Yellen M, Superina RA. Surgical complications in children after liver transplantation. J Pediatr Surg 1992;27:1371-1375.

24. Vazquez J, Santamaria ML, Murcia J, Gamez M, Jara P, Diaz MC, *et al.* Our first 100 consecutive pediatric liver transplants. Eur J Pediatr Surg 1995;5:67-71.

25. Seaberg EC *et al*. Long-term patient and retransplantation-free survival by selected recipient and donor characteristics: an update from the Pitt-UNOS liver transplant registry. Clinical transplants 15-28, 1997.

26. Bucuvalas JC, Zeng L, Anand R. Predictors of length of stay for pediatric liver transplant recipents. Liver Transpl 2004;10(8):1011-7.

27. Atkison PR, Ross BC, Williams S. Long-term results of pediatric liver transplantation is a combined pediatric and adult transplant program. CMAJ 2002;166(13):1663-71.

28. Jara P. Transplante hepático. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria – Diagnóstico e tratamento. Ed. Medsi, 2003. 811-831.

29. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS. The SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantation. 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of first liver transplant in the United States and Canada. Pediatr transplant 2004;8:273-283.

30. Reichert PR *et al.* Biliary tract complications of reduced-organ liver transplantation. Liver Transplant Surg 4:343-349, 1998.

31. Morgan G, Superina RA. Lymphoproliferative disease after paediatric liver transplantation. J Pediatr Surg 1994;29:1192-1196.

32. Malatack JF, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine, and lymphoproliferative disease: a growing concern. J Peditr 1991;118:667-675.

33. Krieger NR, Martinez OM, Krams SM, Cox K, So S, Esquivel CO. Significance of detecting Epstein-Barr-Specific Sequences in the peripheral blood of asymptomatic pediatric liver transplant recipients. Liver Transplant 2000;6:62-66.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho fez uma análise de crianças e adolescentes que preencheram os critérios de inscrição em lista de espera para transplante hepático, pela necessidade de conhecer o perfil dos pacientes inscritos em lista em nosso serviço, os resultados dos transplantes e suas complicações, para melhor atendermos ao nosso público e detectarmos problemas existentes, como o tempo de espera em lista, complicações no pós-transplante e manutenção do paciente em boas condições clínicas no pré-transplante hepático.

O grupo de transplante hepático do Hospital das Clínicas da UFMG realizou neste período estudado, um número significativo de transplantes pediátricos, trabalho este importante para sociedade mineira, visto que, até então, não tínhamos o que oferecer de propostas para o tratamento de doenças hepáticas terminais, seja de causas agudas ou crônicas. No entanto, este número foi abaixo do necessário, abrangendo menos de 50% das crianças inscritas para o transplante. A mortalidade em lista ainda é significativa, devendo-se também enfatizar a necessidade de uma redução do tempo de espera.

Encontramos neste trabalho o perfil deste serviço e através destes resultados poderemos trilhar metas para melhoria do serviço e principalmente para reinvidicações perante os nossos governantes para a intensificação dos programas de sensibilização da sociedade em relação às doações de órgãos, o que tornaria possível o alcance deste tratamento para um maior número de pacientes e diminuiria a espera em lista de transplantes hepáticos.

Em relação ao serviço de transplante hepático do Hospital das Clínicas da UFMG, após estas informações colhidas, verificamos que ainda temos a necessidade de melhora da equipe (intensivistas pediátricos, hepatologistas pediátricos e cirurgiões) com o objetivo de reduzir o número de complicações não relacionadas ao enxerto, e melhora nos resultados em relação às complicações vasculares, principalmente as associadas à artéria hepática, pois a sobrevida a longo prazo, pode com certeza ser melhorada. Fica ainda a necessidade da ampliação do programa de transplante hepático inter-vivos, visto que mesmo com a melhoria nas doações a necessidade do transplante doador vivo em pediatria é essencial.

ANEXOS

Anexo A – PROTOCOLO DE PESQUISA

INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

PROTOCOLO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO E EM LISTA DE ESPERA

NÚMERO: _____ REGISTRO: _____

PACIENTE:_____

GÊNERO: (1) masculino (2) feminino

DATA DE NASCIMENTO: ____/_____/_____

DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NO TRANSPLANTE ___/___/_____

PROCEDÊNCIA (local de moradia):_____

CPF:_____

GRUPO SANGUÍNEO: (1) A pos (2) A neg (3) B pos (4) B neg (5) AB pos (6) AB neg (7) O pos (8) O neg

Diagnóstico:_____

Indicação:_____

PESO:_____gramas

ALTURA:_____cm

PREGA TRICEPTAL:_____cm

PERÍMETRO BRAQUIAL:_____cm

CHILD-PUGH:_____

PELD:_____

MALATACK:_____

ASCITE: (1) sim (2) não

PBE (1) sim (2) não

HDA (1) sim (2) não

PRURIDO (1) sim (2) não

SHP (1) sim (2) não

HIPERTENSÃO PULMONAR (1) sim (2) não

SHR (1) sim (2) não

COMORBIDADES_____

ESTADO SOROLÓGICO:

- CMV IgM ( ) IgG ( )
- EBV IgM ( ) IgG ( )

DATA DA INSCRIÇÃO ___/___/_____

DATA DE ATIVAÇÃO ___/___/_____

ÓBITO NA LISTA (1) sim (2) não Data de óbito na lista ___/___/_____

CAUSA DO ÓBITO NA LISTA_____

DATA DO TRANSPLANTE ___/___/_____

COMPATIBILIDADE DO DOADOR (1) isogrupo (2) compatível (3) incompatível

ÓBITO PÓS-TX (1) sim (2) não Data de óbito pós-tX ___/___/_____

CAUSA DO ÓBITO PÓS-TX_____

FECHAMENTO COMPLETO DA PAREDE: (1) sim (2) não

NECESSIDADE DE NOVA LAPAROTOMIA: (1) sim (2) não

MOTIVO_____

TEMPO DE ISQUEMIA FRIA: _____ horas

TEMPO DE FASE ANEPÁTICA:_____ horas

TEMPO CIRÚRGICO:_____horas

TIPO DE ANASTOMOSE BILIAR: (1) coledo-coledo (2)coledojejunal (3) outros

UNIDADES DE HEMODERIVADOS DURANTE O TRANSPLANTE:

- Concentrado de hemáceas _____
- Plasma fresco congelado _____
- Plaquetas _____
- Crioprecipitado _____

COMPLICAÇÕES PER-OPERATÓRIAS: _____

_____

_____

CUIDADO INTENSIVO

TEMPO DE PERMANÊNCIA NO CTI:_____ dias

TEMPO DE ENTUBAÇÃO:

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS NO CTI: (1) sim (2) não

Causas:

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS: (1) sim (2) não

Quais_____

CHOQUE (1) sim (2) não Tipo de choque:

Necessidade de aminas:

Hemoderivados:

PROCESSOS INFECCIOSOS NO CTI: (1) sim (2) não

Qual_____

INSUFICIÊNCIA RENAL (1) sim (2) não

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS RELACIONADAS AO TX:

(1) trombose de artéria hepática (2) estenose da artéria hepática

(4) trombose da veia porta (8) rejeição aguda

(16) complicações biliares (32) não funcionamento primário

(64) outras (especificar) _____

SEQUELAS PÓS-TRANSPLANTE_____

IMUNOSSUPRESSÃO: (1) corticóide + ciclosporina (2) corticóide + tacrolimus (3) corticóide + MMF + tacrolimus

REJEIÇÃO CRÔNICA (1) sim (2) não

INFECÇÕES NO PÓS-TRANSPLANTE: (1) sim (2) não

Tipos_____

CITOMEGALOVIROSE (1) sim (2) não

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA (1) sim (2) não

INTERCORRÊNCIAS PÓS-TRANSPLANTE _____

_____

_____

Anexo B – Avaliação de cirrose segundo Child-Pugh

	Pontuação 1	**Pontuação 2**	**Pontuação 3**
Encefalopatia	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina total	1 – 2	2 - 3	>3
Albumina	> 3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Tempo de protrombina	1 a 4	4 a 6	>6

Child-Pugh A:5-6 Child-Pugh B:7-9 Child-Pugh C:10-15

Obs.: Child-Pugh maior que 6 é indicação de transplante hepático.

Anexo C – Pontuação para risco de óbito em seis meses para crianças com doença hepática terminal (Malatack et al,1987)

Variáveis	**Pontuação**
Colesterol < 100mg/dl	+ 15
História de ascite	+ 15
Bilirrubina indireta >6mg/dl	+ 13
Bilirrubina indireta de 3 a 6 mg/dl	+ 11
Prolongamento do PTTa > 20seg	+ 10

Baixo risco: 0 - 27 (<25%)

Risco moderado: 28 – 39 (25-75%)

Alto risco: 40 ou mais (>75%)

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo