RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

ARTIGO ORIGINAL

# Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes do ambulatório de transplante hepático pediátrico

***Clinical and epidemiological profile of the patients in the paediatric liver transplant clinic***

**Sylviane Coelho Caires[1]; Luciana Rodrigues Silva[2]; Rita Franca[3]**

**Palavras-chave:**
doadores vivos,
pediatria,
transplante de fígado.

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes do ambulatório de transplante hepático pediátrico de um hospital público terciário. **Métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de 56 pacientes do ambulatório de transplante hepático entre março e junho de 2011. As variáveis analisadas foram: patologia hepática, sexo, idade no momento do transplante, tempo de transplante, tipo de doador, complicações, uso de medicamentos imunossupressores. **Resultados:** Dos 56 pacientes, 31 (55,4%) eram do sexo feminino e 25 (44,6%) do sexo masculino. A média de idade foi 7,4 anos. A mediana da idade na época do transplante foi 1,7 anos. Atresia biliar foi a indicação mais frequente para o transplante (71,4%). Quanto ao tipo de doador, 75% foi de doador vivo, sendo a mãe o doador mais frequente (47,6%). Entre as complicações relatadas em 37 pacientes (66,1%), rejeição do enxerto foi identificada em 17 (46%), complicações vasculares em 11 (30%), biliares em oito (21,6%) e autoimune em um paciente (2,4%). Quatro pacientes foram submetidos a retransplante de fígado (7,1%), sendo trombose da artéria hepática a principal causa de perda do enxerto. Todos faziam uso de imunossupressores, sendo tacrolimus o mais utilizado (93%). Dois pacientes morreram durante o acompanhamento. **Conclusões:** Atresia biliar foi a indicação mais frequente para o transplante de fígado nos pacientes pediátricos acompanhados. A maioria dos pacientes recebeu o órgão de doador vivo, sendo a mãe o doador mais frequente. O acompanhamento sistemático dos pacientes após o transplante é fundamental para a identificação e tratamento precoces das complicações.

**Keywords:**
liver transplantation,
living donors,
pediatrics.

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the clinical epidemiology of patients in the outpatient pediatric liver transplantation from a tertiary public hospital. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts of 56 outpatients from the pediatric liver transplantation between March and June 2011. The variables analyzed were: liver disease, sex, age at transplantation, time of transplant, donor type, complications, use of immunosuppressive drugs. **Results:** Of 56 patients 31 (55.4%) were female and 25 (44.6%) were male. The mean age was 7.4 years. The median age at transplantation was 1.7 years. Biliary atresia was the most frequent indication for transplantation (71.4%). Regarding the type of donor, 75% was from a living donor, the donor being his mother more often (47.6%). Complications reported in 37 patients (66.1%), graft rejection was confirmed in 17 (46%), vascular complications in 11 (30%), bile in eight patients (21.6%) and an autoimmune patient (2.4%). Four patients were subjected to re-liver transplantation (7.1%), and hepatic artery thrombosis, a major cause of graft loss. All were using tacrolimus immunosuppressants being used more often (93%). Two patients died during follow-up. **Conclusions:** Biliary atresia was the most frequent indication for liver transplantation in pediatric patients followed. Most patients received the organ from a living donor and the donor's mother more often. The systematic monitoring of patients after transplantation is crucial for the early identification and treatment of complications.

[1] Médica Gastroenterologista Pediátrica (Médica Estagiária de Endoscopia Pediátrica do Hospital Geral Roberto Santos).
[2] Professora Titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário HUPES-CPPHO da Universidade Federal da Bahia).
[3] Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (Supervisora do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário HUPES-CPPHO da Universidade Federal da Bahia).
**Endereço para correspondência:**
Sylviane Coelho Caires.
Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos HUPES-CPPHO da Universidade Federal da Bahia, Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos.
Rua Augusto Viana, s/n, bairro Canela.
CEP 40110-060, Salvador, Bahia.
Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RP em 25/6/2012 e aprovado em 2/1/2013.

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático está indicado na maioria dos pacientes portadores de doença hepática grave com comprometimento progressivo das condições de saúde. Nesse contexto, os pacientes devem ser avaliados de modo individualizado e detalhado, procurando identificar a presença das seguintes situações que são indicadoras da necessidade de transplante: insuficiência hepática grave, aguda ou crônica progressiva acompanhada de colestase, prurido e ascite que não respondem ao tratamento clínico; hipertensão porta com sangramento de varizes sem resposta ao tratamento clínico-endoscópico; episódios múltiplos de colangite ou peritonite bacteriana espontânea, síntese hepática progressivamente deficiente; repercussão no crescimento pondo-estatural, coagulopatia e encefalopatia hepática[1,2], sendo a única terapêutica eficaz em muitas situações[3,4].

A atresia de vias biliares é a principal indicação de transplante hepático na faixa etária pediátrica. Outras afecções incluem hepatite fulminante por vírus ou drogas, hipoplasia de vias biliares, deficiência de α-1 antitripsina, tirosinemia, doença de Wilson, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune e outras condições mais raras[5]. Há uma distribuição bimodal no que se refere à idade dos pacientes[6]. Nos primeiros dois anos, em geral, são candidatos aqueles com atresia biliar; após essa idade a maioria dos transplantes é feita em crianças com hepatite fulminante ou com cirrose de outras causas que não a atresia biliar[7].

Nos últimos anos, o número de indicações de transplante hepático pediátrico sofreu aumento considerável, entretanto, essa demanda não foi acompanhada pelo crescimento proporcional de doadores, sendo a escassez de órgãos e a falta de centros com profissionais capacitados os maiores obstáculos para o tratamento destes pacientes[7-10]. No Brasil, existem três grandes centros que realizam transplante hepático em crianças de baixa idade, sendo dois deles localizados no Estado de São Paulo. O problema torna-se ainda mais crítico para as crianças com idade abaixo de 2 anos, cuja mortalidade em lista de espera chega a 24% ao ano[11]. Em razão destas dificuldades, alguns métodos foram desenvolvidos para a obtenção de enxertos hepáticos a partir de doadores vivos[12,13] e da técnica de divisão do fígado "split liver"[13,14]. Atualmente, estas técnicas, empregadas na maioria dos centros de transplante hepático pediátrico, reduziram a mortalidade na lista de espera de 50% para 5%[15,16]. O transplante hepático com doador vivo representa um importante progresso enquanto persistir a escassez de doadores cadáveres, podendo ser a única esperança para muitas crianças com doenças hepáticas crônicas.

O acompanhamento sistemático, periódico e multidisciplinar destes pacientes em centros de referência e o surgimento de imunossupressores cada vez mais potentes e com menos efeitos colaterais têm reduzido a morbidade e a mortalidade dos pacientes pediátricos que são submetidos ao transplante hepático, podendo apresentar hoje taxas de sobrevida que chegam a 90% nos diferentes centros após dez anos de transplante[1,7,8,17].

Este estudo teve como objetivo descrever o perfil clínico epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante hepático, acompanhados no ambulatório de hepatologia pediátrica de um hospital público terciário.

## MÉTODOS

Foram analisados, retrospectivamente, no período compreendido entre março e junho de 2011, os prontuários de 56 crianças e adolescentes menores de 19 anos submetidos a transplante hepático. Estes pacientes foram transplantados em serviços de referência localizados na cidade de São Paulo e acompanhados, nos períodos pré e pós-transplante, no ambulatório de heptologia pediátrica de um Hospital Universitário em Salvador, BA. Este ambulatório assiste pacientes com doença hepática crônica provenientes de todo o Estado e estados vizinhos há 30 anos, sendo o único serviço de referência, na especialidade, da Bahia. Foi preenchido um questionário no qual foram procurados os seguintes dados: patologia hepática determinante do transplante, sexo, idade no momento do transplante, tempo após o transplante, tipo de doador, complicações e uso de medicamentos imunossupressores. Os dados foram analisados e descritos utilizando-se medidas de frequência e proporções.

## RESULTADOS

No período do estudo foram avaliados os prontuários de 56 pacientes transplantados, dos quais 31 (55,4%) eram do sexo feminino e 25 (44,6%), masculino. A média de idade dos pacientes foi de 7,4 anos (variando de 1,4 anos a 17,2 anos).

A atresia de vias biliares foi a patologia que mais frequentemente necessitou do transplante hepático, 40 (71,4%). Outras patologias identificadas foram: cisto de colédoco, quatro (7,1%), deficiência de α1-antitripsina, três (5,3%), síndrome de Alagille dois (3,6%), síndrome de Budd Chiari dois (3,6%), hepatite fulminante um (1,8%), tirosinemia um (1,8%), PIFIC um (1,8%), doença de Caroli um, (1,8%), doença de Wilson um (1,8%) - Tabela 1.

A mediana da idade no momento do transplante foi 1,7 anos (variou de 8 meses a 14,7 anos). A média de tempo pós-transplante do grupo foi de 4,2 anos (variou de 8 meses a 10,8 anos).

O transplante hepático intervivos foi a modalidade de transplante mais prevalente, representando 75% destes, sendo a mãe o doador mais frequente (47,6%). Quatorze pacientes (25%) receberam o fígado de doador cadáver.

Trinta e sete pacientes (66,1%) apresentaram algum tipo de complicação, sendo a mais frequente rejeição aguda, identificada em 17 casos (46,0%), seguida de complicações vasculares em 11 pacientes (30,0%). Estenose da anastomose biliodigestiva foi a única complicação biliar descrita, relatada

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes pós-transplante hepático segundo patologia de base.

| Patologia de Base | N° de pacientes | % |
|---|---|---|
| Atresia Biliar | 40 | 71,4 |
| Cisto de Colédoco | 4 | 7,1 |
| Def. de A1-AT | 3 | 5,3 |
| Sínd. de Alagille | 2 | 3,6 |
| Sínd. de Budd Chiari | 2 | 3,6 |
| Hepatite Fulminante | 1 | 1,8 |
| Tirosinemia | 1 | 1,8 |
| PIFIC | 1 | 1,8 |
| Doença de Caroli | 1 | 1,8 |
| Doença de Wilson | 1 | 1,8 |
| Total | 56 | 100 |

em oito pacientes (21,6%) e o desenvolvimento de doença autoimune foi observado em um paciente (2,4%).

Quatro pacientes foram submetidos a retransplante (7,1%), sendo trombose de artéria hepática a principal causa de perda do enxerto (50,0%).

Todos os 56 pacientes estavam fazendo uso regular de imunossupressor, sendo tacrolimus o mais utilizado (93,0%). Dos 52 pacientes que utilizavam o tacrolimus, 24 (46,2%) usavam esta droga isoladamente e 28 (53,8%) utilizavam tacrolimus associado a outros imunossupressores.

Dos 56 pacientes acompanhados no ambulatório, dois faleceram (3,6%), um por complicações tardias no retransplante hepático e um por doença linfoproliferativa no período pós-transplante tardio.

## DISCUSSÃO

Os índices de sobrevida pós-transplante hepático vêm melhorando em decorrência de constantes avanços técnicos, aperfeiçoamento no cuidado intensivo pós-operatório imediato e no controle clínico tardio, sobretudo com o desenvolvimento de novos medicamentos imunossupressores. O acompanhamento periódico sistemático destes pacientes e a identificação precoce de complicações são fundamentais para a obtenção de melhores resultados. O Brasil, um país de grande extensão, tem poucos centros de transplante hepático pediátrico. Os pacientes são transplantados nos centros de referência e, após o procedimento retornam para seus Estados, onde são acompanhados em serviços locais. Todos os pacientes, acompanhados no ambulatório, foram transplantados em São Paulo, local que recebe um número grande de crianças provenientes de todo o país, o que repercute na excelência da realização do procedimento, visto que a equipe cirúrgica envolvida realiza um número grande de transplantes.

Os pacientes pediátricos portadores de hepatopatias progressivas desenvolvem complicações clínicas significativas dentro de períodos de tempo relativamente curtos. Quanto mais tardiamente estes pacientes são identificados e encaminhados aos serviços de referência, maiores são as complicações no momento do transplante, bem como apresentam um maior risco de mortalidade peri e pós-operatória. A idade no momento do transplante, nesta casuística, variou de 8 meses a 14,7 anos com mediana de 1,7 anos. Em estudo realizado por Mesquita et al.[8], a idade no momento do transplante variou de 1,9 a 16,8 anos com mediana de 6,6 anos.

A atresia de vias biliares representou a indicação de transplante mais frequente nesta casuística, correspondendo a 71,4%, sendo 80% das crianças menores de 2 anos de idade. Os dados obtidos correspondem ao encontrado na maioria dos centros de transplante hepático pediátrico, cuja porcentagem encontra-se em torno de 70% a 76% das indicações nas crianças abaixo de 2 anos de idade e por aproximadamente 50% das indicações de uma maneira geral[8,18]. Em estudo realizado com 84 pacientes inscritos em lista de espera para transplante hepático, Mesquita et al.[8] encontraram 35,7% com indicação por atresia de vias biliares, enquanto que Ferreira et al.[7] encontraram 46%.

A escassez de órgãos é o principal obstáculo para o tratamento dos pacientes com doença hepática terminal, mas o desenvolvimento de novos métodos para a aquisição de enxertos tem mudado o prognóstico dos pacientes pediátricos. Neste estudo, 75% dos transplantes foram de doador vivo, sendo a mãe o doador mais frequente (47,6%). Em estudo semelhante realizado na Índia, Rao et al.[19] descreveram 92,8% dos transplantes com doador vivo, sendo a mãe o doador em 73% dos casos. Coelho et al.[20], em estudo realizado no Paraná com pacientes transplantados, encontraram 17% de transplantes com doador vivo.

Apesar da melhoria nos resultados dos transplantes, as complicações permanecem como causa importante de morbidade, mortalidade e perda de enxerto. Nesta casuística, complicações relacionadas ao enxerto foram identificadas em 66,1% dos transplantados, prevalecendo os casos de rejeição aguda (46%) e complicações vasculares (30%). A incidência de rejeição aguda tem diminuído ao longo dos anos, relacionada à utilização de imunossupressores cada vez mais potentes. Segundo Ferreira et al.[6,7], a rejeição aguda é menos comum nos lactentes (20%), mas aumenta bastante nas crianças maiores (50%-60%).

Dentre as complicações vasculares, a mais comum em nosso estudo foi a trombose de veia porta (TVP), correspondendo a 45,5% destas. Os dados encontrados na literatura revelam que TVP é uma complicação frequente em receptores de transplante hepático pediátrico, acontecendo em mais de 33% dos casos[21]. A trombose de Artéria Hepática é uma condição grave que determina perda do enxerto e indicação de retransplante imediato[20]. Os dois casos, relatados nesta casuística, necessitaram de retransplante. Das complicações relatadas, 21,6% foram biliares, semelhante ao encontrado na literatura (5% a 30%)[1].

Os avanços no desenvolvimento da terapia imunossupressora causaram impacto significativo nos resultados dos transplantes[22]. Todos os participantes do estudo faziam uso de imunossupressores, sendo o tacrolimus o mais utilizado (93,0%). Diferentemente da ciclosporina, o tacrolimus não apresenta efeitos colaterais, como hiperplasia gengival, hirsutismo e deformidades faciais, embora possa causar insuficiência renal, daí a necessidade de avaliação renal periódica. Apesar disto, estudos comprovam não haver diferença na sobrevida de pacientes utilizando tacrolimus ou ciclosporina. O uso do primeiro está associado à menor incidência de rejeição aguda e crônica, com melhor perfil de segurança em longo prazo[7].

O tipo de delineamento do nosso estudo apresenta limitações, que devem ser consideradas, principalmente em relação às complicações, uma vez que os pacientes foram transplantados fora do local do estudo, sendo as informações fornecidas por relatórios presentes nos prontuários, muitos deles incompletos.

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os resultados desta casuística são semelhantes aos descritos na literatura em relação às indicações, sobrevida e complicações no pós-transplante, além de enfatizar a necessidade de acompanhamento sistemático destes pacientes em centros de referência para identificação precoce de complicações e orientação adequada. O transplante hepático pediátrico permite oferecer a estes pacientes uma terapêutica antes não possível, modificando sua expectativa e qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS


1. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. J Hepatol. 2007;46(2):340-8.
2. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. Liver Transpl Surg. 1998;4(5 Suppl 1):S18-23.
3. Garcia JH, Vasconcelos JB, Brasil IR, Costa PE, Vieira RP, Moraes MO. Transplante de fígado: resultados iniciais. Rev Col Bras Cir. 2005;32:100-3.
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg. 1968;168(3):392-415.
5. Tannuri U, Velhote MC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, et al. Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in São Paulo, Brazil. Transplant Proc. 2004;36(4):941-2.
6. Ferreira CT, Kieling CO, Vieira SM, Mello ED, Cerski T, Zanotelli ML, et al. Transplante Hepático em crianças e adolescentes: relatos dos primeiros 22 casos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Revista AMRIGS 1998;42:125-31.
7. Ferreira CT, Vieira SM, Silveira TR. Transplante hepático. J Pediatr (Rio J). 2000;76 Suppl 1:S198-208.
8. Mesquita MC, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete ML, Lima AS, Pimenta JR, et al. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. J Pediatr (Rio J). 2008;84(5):395-402.
9. Oselka G. Transplante hepático com doador vivo familiar: aspectos éticos. J Pediatr (Rio J). 1998;74(2):85-6.
10. Kalil AN. Transplante hepático: o dilema da falta de órgãos e da escolha do receptor ideal. J Pediatr (Rio J). 1997;73(2):63-4.
11. Heffron TG. Living-related pediatric liver transplantation. Semin Pediatr Surg. 1993;2(4):248-53.
12. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989;2(8661):497.
13. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med. 1990;322(21):1505-7.
14. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery. 1984;95(3):367-70.
15. Reyes J, Mazariegos GV. Pediatric transplantation. Surg Clin North Am. 1999;79(1):163-89.
16. Kleinman RE, D'Agata ID, Vacanti JP. Liver transplantation. In: Allan Walker W, ed. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2ª Edition. Philadelphia: Mosby-Year Book Inc;1996. p.1340-61.
17. Ryckman FC, Ziegler MM, Pedersen SH, Dittrich V, Balistreri WF. Liver transplantation in children. In: Suchy FJ - Liver Disease in Children. St Louis-Missouri: Mosby-Year Book Inc.;1994. p.930-50.
18. Ferreira CT, Vieira SM, Kieling C, Mello ED, Santos CM, Silveira C, et al. Evolução dos pacientes pediátricos avaliados para transplante hepático. J Pediatr (Rio J). 1997;73(2):75-9.
19. Rao S, D'Cruz AL, Aggarwal R, Chandrashekar S, Chetan G, Gopalakrishnan G, Dunn S. Pediatric liver transplantation: A report from a pediatric surgical unit. J Indian Assoc Pediat Surg. 2011;16(1):2-7.
20. Coelho JCU, Matias JEF, Parolin MB, Martins EL, Salvalaggio PRO, Gonçalves CG. Complicações vasculares pós transplante hepático. Rev Col Bras Cir. 2000;27(6):378-82.
21. Aydogdu S, Arikan C, Kilic M, Ozgenc F, Akman S, Unal F, et al. Outcome of pediatric liver transplant recipients in Turkey: single center experience. Pediatr Transplant. 2005;9(6):723-8.
22. McDiarmid SV. Management of the pediatric liver transplant patient. Liver Transpl. 2001;7(11 Suppl 1):S77-86.