Simpósio sobre Transplantes

Transplante hepático em crianças

Liver transplant in children

CARLOS OSCAR KIELING – Médico especialista em Pediatria e em Hepatologia.

Programa de Transplante Hepático Infantil do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

✉ Endereço para correspondência:
Carlos Oscar Kieling
Rua Euclides da Cunha, 344/101
90620-220 Porto Alegre, RS, Brasil
Fone (51) 3339.4760
💻 ckieling@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante hepático (TxH) em seres humanos foi realizado em um menino de 3 anos em 1963, e o primeiro que resultou em sucesso foi o de uma menina transplantada aos 19 meses de vida em 1967 (1). Atualmente, dos transplantes de fígado realizados nos EUA ou na Europa, em torno de 12% dos pacientes são crianças e adolescentes (2,3). No Brasil, 20,9% dos pacientes transplantados em 2001 tinham até 18 anos de idade e, destes, 60,7% tinham 5 anos ou menos (4).

O principal objetivo da realização do TxH é proporcionar a manutenção da vida, mas, também, buscar melhoria da qualidade de vida, reabilitação dos pacientes e, especificamente nas crianças, permitir um desenvolvimento mais adequado (5).

INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

As doenças hepáticas, apesar de pouco freqüentes na clínica pediátrica, são responsáveis por significativa parcela dos óbitos ocorridos nos lactentes e nos pré-escolares (6). O reconhecimento da natureza ímpar das doenças hepáticas infantis impulsionou o rápido crescimento da hepatologia pediátrica verificado nos últimos anos (7).

A relação das doenças hepáticas pediátricas é ampla, e a maioria não dispõe de tratamento específico que possa modificar favoravelmente o seu prognóstico e tem no TxH a opção terapêutica definitiva (Tabela 1) (7,8,9). A história natural das doenças hepáticas na criança define a distribuição bimodal da idade dos receptores pediátricos. Os lactentes representam os pacientes com atresia de vias biliares (AVB) e com erros inatos do metabolismo com evolução rapidamente progressiva, como a tirosinemia. As crianças de maior idade apresentam outros distúrbios metabólicos, como a deficiência de alfa-1-antitripsina, e cirrose de outras causas que não a AVB (5).

Tabela 1 – Doenças que podem determinar a necessidade de transplante hepático em crianças

Doenças obstrutivas do trato biliar
Atresia de vias biliares
Colangite esclerosante
Doenças metabólicas
Deficiência de alfa-1-antitripsina
Doença de Wilson
Tirosinemia
Glicogenose tipo IV e III
Erros inatos dos ácidos biliares
Hemocromatose neonatal
Doença de Crigler-Najar tipo I
Defeitos do ciclo da uréia
Hipercolesterolemia familiar
Oxalose
Fibrose cística
Colestase intra-hepática
Colestase intra-hepática familiar (doença dos Byler)
Síndrome de Alagille
Ductopenia não sindromática
Hepatite neonatal idiopática
Insuficiência hepática aguda
Hepatite viral aguda
Hepatite induzida por drogas ou tóxica
Idiopática
Hepatite crônica / cirrose
Pós-viral
Auto-imune
Idiopática
Tumores
Hepatoblastoma
Carcinoma hepatocelular
Sarcoma
Hemângio-endotelioma
Outras
Cirrose criptogênica
Fibrose hepática congênita
Doença de Caroli
Cirrose secundária à nutrição parenteral prolongada
Síndrome de Budd-Chiari
Trauma

As doenças hepáticas das crianças podem ser classificadas conforme o tipo de comprometimento hepático: 1) doença hepática primária com progressão para insuficiência; 2) doença hepática primária estável com considerável morbidade ou com mortalidade conhecida; 3) insuficiência hepática aguda; 4) doença sistêmica com comprometimento hepático; 5) tumor hepático maligno; 6) erro inato do metabolismo hepático sem repercussão no fígado, mas que compromete outros órgãos (5,9).

A definição do momento ideal de uma criança ser submetida ao Tx é particularmente difícil, pois a evolução da doença hepática crônica infantil pode ser imprevisível, às vezes com rápida deterioração das condições de saúde, e a carência de doadores pode determinar um tempo de espera prolongado (9). Idealmente, o TxH deveria ser realizado enquanto a reserva funcional hepática do receptor está razoavelmente mantida, porém não muito cedo, quando os riscos não compensam os benefícios. A necessidade de Tx se impõe quando a doença determina um risco de morte ou uma qualidade de vida precária, que compensam os riscos inerentes ao TxH e os efeitos da imunossupressão (8).

As condições clínicas, relacionadas na Tabela 2, são reconhecidas como indicadoras da necessidade de TxH em crianças com hepatopatia (9). O surgimento de descompensações da hepatopatia, como ascite, peritonite bacteriana espontânea, sangramento de varizes esofágicas e encefalopatia hepática, está associado à progressão da doença e à redução do tempo de vida do paciente. A desnutrição está associada à maior morbimortalidade antes e após o TxH, e a inabilidade do fígado de dar suporte ao crescimento e ao estado nutricional de uma criança é um indicador sensível da necessidade do TxH (10).

Diversos modelos prognósticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de tentar aumentar a capacidade de prognosticação da evolução das doenças hepáticas crônicas em adultos e em crianças (11). O modelo de Child-Pugh é o escore universal de avaliação da gravidade da doença hepática cirrótica em adultos. Embora não esteja validado na faixa etária pediátrica, o modelo de Child-Pugh pode ser um método útil na determinação da condição clínica da criança antes do Tx (12).

O modelo de Malatack, desenvolvido exclusivamente para crianças, identificou a história de ascite, o nível de bilirrubinemia não conjugada, a hipocolesterolemia e o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) como fatores de risco para o óbito em 6 meses de portadores de doença hepática crônica. Aplicando um valor para cada uma dessas variáveis, classificam-se os pacientes quanto ao risco de óbito: 1) alto risco: probabilidade de mais de 75%; 2) moderado risco: mortalidade entre 25 e 75%; e 3) baixo risco: menos de 25% (Figura 1). O modelo de Malatack se propõe a identificar as crianças mais doentes, e a sua comparação seriada a cada 3 ou 4 meses possibilita o reconhecimento da evolução da doença e da necessidade do TxH (13).

O modelo PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*), recentemente elaborado, é composto de 5 variáveis: idade, albuminemia, bilirrubinemia total, INR (*International Normalized Ratio*) e escore Z do peso ou da estatura para a idade. Aplicadas essas variáveis a uma equação (Figura 2), obtém-se um valor que estima o risco de morte ou de internação em UTI em 3 meses de crianças com doença hepática crônica (14). A partir de fevereiro de 2002, nos Estados Unidos, o valor do PELD substitui os *status* 2B e 3 da UNOS (*United Network for Organ Sharing*), como critério para alocação dos enxertos hepáticos para os candidatos menores de 18 anos (15).

O modelo PELD apresenta diversas vantagens sobre os modelos de Malatack e de Child-Pugh. Suas variáveis são objetivas e contínuas e foram identificadas através de modelo estatístico específico para crianças. O modelo produz um espectro contínuo que pode ser atualizado, conforme a evolução da doença. Contudo, necessita, ainda, ser validado prospectivamente em pacientes não norte-americanos (14).

A qualidade de vida do doente, um dos fatores mais importantes na decisão da indicação do Tx, não é avaliada em nenhum dos modelos prognósticos existentes. Embora possam ser ferramentas úteis, tais modelos não devem substituir o julgamento clínico de médicos experientes na indicação do TxH em crianças com hepatopatia crônica (16).

Doenças hepáticas em crianças

A Tabela 3 apresenta as doenças motivadoras do TxH de 65 crianças e adolescentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (17).

Atresia de vias biliares: é a doença hepática mais freqüente em crianças e a principal indicação de TxH pediátrico (±50%) (7). A criança com AVB, quando não submetida à porto-

Tabela 2 – Condições clínicas que podem determinar a necessidade de transplante hepático em crianças

Falência da síntese hepática (coagulopatia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia)
Ascite intratável e peritonite bacteriana espontânea
Hipertensão porta com sangramento de varizes esofágicas
Encefalopatia hepática
Colangite de repetição
Colestase refratária ao tratamento
Prurido refratário ao tratamento
Doença óssea (osteopenia, fraturas)
Desnutrição e atraso no desenvolvimento
Hipoxemia secundária à síndrome hepatopulmonar

Variável		Pontos
Colesterol < 00 mg/dL		15
História de ascite		15
Bilirrubina não conjugada	>6 mg/dL	13
	3 a 6 mg/dL	11
KTTP >20 segundos acima do controle		10

Total de pontos: até 27 → baixo risco
de 28 a 39 → moderado risco
40 ou mais → alto risco

Figura 1 – Modelo de Malatack.

PELD = 0,436 (se idade <1 ano)
– 0,687 x Log_e(albumina em g/dL)
+ 0,480 x Log_e(bilirrubina total em mg/dL)
+ 1,857 x Log_e(INR)
+ 0,667 (se escore Z do peso ou da estatura para a idade <-2)

Figura 2 – Equação do PELD.

Tabela 3 – Doenças motivadoras do transplante hepático em crianças e em adolescentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Doença	N	(%)
Atresia de vias biliares	36	(55,4)
Cirrose criptogênica	14	(21,5)
Insuficiência hepática aguda	4	(6,2)
Deficiência de alfa1-antitripsina	3	(4,6)
Colangite esclerosante	2	(3,1)
Hepatite auto-imune	2	(3,1)
Hepatite crônica viral	2	(3,1)
Fibrose hepática congênita	1	(1,5)
Fibrose cística	1	(1,5)

enterostomia (cirurgia de Kasai) nos 2 primeiros meses de vida, invariavelmente evolui para colestase crônica, cirrose biliar, prurido, desnutrição e óbito em até 2 anos. A cirurgia de Kasai permanece como a terapêutica cirúrgica inicial, pois retarda em anos, em alguns pacientes, a necessidade do TxH. Por outro lado, quando o diagnóstico ocorrer após os 3 meses de idade, se existir a possibilidade do TxH, a porto-enterostomia não deve ser realizada, devido à reduzida chance de sucesso. Nesses casos, e quando não for possível restabelecer o fluxo biliar com a cirurgia de Kasai, o Tx deverá ser realizado, preferencialmente, ainda no primeiro ano de vida. Nas crianças que apresentaram redução da icterícia após a porto-enterostomia, o aparecimento, em meses ou anos, de hipertensão portal, de hemorragia digestiva, de ascite, de hiperesplenismo, de colestase recorrente e de desnutrição, devido à evolução da doença para cirrose biliar, indicará a necessidade do Tx. O surgimento de cianose e hipoxemia devido à síndrome hepatopulmonar poderá ser a indicação para o Tx mesmo nas crianças com a doença hepática estável, pois a intensidade da hipoxemia não está diretamente relacionada com o grau de disfunção do fígado (8).

Síndrome de Alagille: usualmente não evolui para a cirrose; e a indicação do TxH, geralmente, baseia-se na necessidade de melhorar a qualidade de vida da criança, prejudicada por colestase, prurido, fraturas de repetição, desnutrição e hiperlipemia.

Em poucas ocasiões, a indicação será a hipertensão porta ou a insuficiência hepática. O momento do Tx deve ser individualizado. Se a criança não apresentar sinais de insuficiência hepática ou complicações da hipertensão porta pode-se aguardar uma idade superior a 3 anos para se conseguir uma melhor tolerância ao TxH. Deve-se evitar, entretanto, o aparecimento das repercussões cardiovasculares da hipercolesterolomia e um atraso de desenvolvimento muito pronunciado (8,18).

Colangite esclerosante: é uma doença rara na infância que apresenta uma história natural muito variável. O TxH está indicado com a piora da colestase, com a ocorrência de colangites, de desnutrição e de hipertensão porta (9).

Deficiência de alfa1-antitripsina: é a mais comum doença metabólica a indicar o TxH nas crianças. No período neonatal, a doença pode apresentar-se por colestase, e a persistência de icterícia além do 6º mês de vida é um fator de mau prognóstico. Entretanto, a colestase, por si só, não é uma indicação de TxH, pois é raro que ocasione uma má qualidade de vida. O TxH se indica quando do aparecimento das complicações da hipertensão porta ou dos sinais de insuficiência hepatocelular, os quais, geralmente, ocorrem na idade escolar (8).

Tirosinemia: antes da possibilidade de tratamento com NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoro-metilbenzol)-3-ciclohexanediona) o Tx de fígado estava indicado, na tirosinemia aguda, a praticamente todos os pacientes no momento do diagnóstico e às crianças com as formas crônicas, em função dos sintomas da cirrose. Nos lactentes extremamente doentes ou que não mostram melhora com NTBC, o TxH oferece uma alternativa com bons resultados de sobrevivência sem a necessidade de restrição da dieta. Devido à alta incidência de hepatocarcinoma nas crianças com tirosinemia, mesmo de pouca idade e com a doença compensada, deve-se realizar rigorosa vigilância no sentido de detectá-lo antes do surgimento de metástases, as quais contraindicam o TxH (8).

Fibrose cística: os sinais de hipertensão portal são os principais indicativos da necessidade de TxH, o qual possibilita uma significativa recuperação nutricional, e, inclusive, uma melhora da função pulmonar, sem aumentar as infecções respiratórias. Antes do Tx, deve-se avaliar cuidadosamente a extensão da doença pulmonar e a presença de infecções, pois os pacientes com função pulmonar gravemente deteriorada ou com infecção pulmonar ativa, em particular quando colonizados por *Pseudomonas cepacia*, não são considerados bons candidatos ao Tx de fígado (8,9).

Hemocromatose neonatal: algumas crianças podem se apresentar já ao nascimento com cirrose, ascite, hidropisia e insuficiência hepática, secundárias à intensa acumulação de ferro no fígado e em outros órgãos, e evoluem para o óbito em poucos dias. As formas mais leves podem ser tratadas com o Tx do fígado nas primeiras semanas de vida (9,19).

Doenças metabólicas que determinam lesões extra-hepáticas graves: o TxH pode corrigir uma série de erros enzimáticos hepáticos que repercutem em outros órgãos. Nesse grupo de doenças, que inclui a doença de Crigler-Najar tipo I, os defeitos do ciclo da uréia, a hipercolesterolemia familiar e a oxalose tipo 1 e 2, o fígado é estrutural e histologicamente normal e não ocorre cirrose. O Tx de fígado auxiliar pode corrigir o metabolismo enzimático deficitário (18).

Tumores hepáticos: a opção do TxH em crianças com tumores hepáticos primários irressecáveis é contro-

versa, pois a sobrevida é limitada devido à recorrência da neoplasia. Em casos selecionados, combinados ao emprego de quimioterapia e ao uso racional da imunossupressão, podem-se conseguir melhores taxas de sobrevida (19).

Insuficiência hepática aguda: o Tx de fígado pode possibilitar a sobrevivência da criança com hepatite fulminante; entretanto, determinar o momento de realizá-lo é tarefa extremamente complexa. A presença de encefalopatia hepática com progressão rápida é um sinal de mau prognóstico e de indicação de TxH. O prolongamento de tempo de protrombina em mais de 100 segundos ou o INR maior que 6,5, o nível de fator V inferior a 20%, a duração da icterícia por mais de 7 dias e a idade menor de 11 anos também são considerados fatores de pior prognóstico. A realização do TxH deve acontecer antes da ocorrência de dano cerebral irreversível provocado pela hipertensão intracraniana. Contudo, não se deve tirar do paciente a possibilidade da regeneração hepática e da sobrevivência sem o Tx (9).

Outras doenças: a cirrose, a hipertensão porta e a insuficiência hepática são os indicadores de TxH nas crianças com glicogenose tipo III e IV e com doença de Wilson. A desnutrição severa e o prurido incapacitante indicarão o Tx nos pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva, mesmo antes do aparecimento dos sinais de insuficiência hepatocelular (8,9).

Contra-indicações para o transplante hepático

A lista de contra-indicações absolutas tem sido reduzida progressivamente com o aumento da experiência em TxH. Alguns problemas, previamente considerados insolúveis, em particular os relacionados à anatomia vascular, como a trombose da veia porta e da veia cava inferior, puderam ser superados pelos avanços na técnica cirúrgica. São ainda considerados contra-indicações absolutas ao TxH em crianças: 1) soropositividade para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); 2) tumor maligno extra-hepático irressecável e/ou com metástases hepáticas; 3) neoplasia hepática com metástases; 4) doença terminal progressiva não hepática; 5) septicemia não controlada; 6) doença neurológica irreversível (5,9). Recentemente tem sido questionada a contra-indicação absoluta ao Tx de órgãos sólidos, inclusive o fígado, de adultos portadores do HIV, saudáveis em virtude da utilização dos agentes anti-retrovirais (20).

Não há indicação de TxH nas doenças que causam lesão cerebral grave (doença de Zelwegger e de Niemann-Pick), pois não impede a progressão dos sintomas neurológicos causadas por essas deficiências enzimáticas. Tampouco se indica o Tx nas doenças que recidivam no enxerto, como a de Gaucher (8).

As contra-indicações relativas ao TxH devem ser avaliadas individualmente e, geralmente, se enquadram em 3 categorias: 1) doença extra-hepática grave; 2) doenças com risco de recorrência; e 3) questões psicossociais e éticas. Nos pacientes com doença pulmonar, como hipertensão pulmonar grave, em ventilação mecânica com parâmetros elevados, no período pré-operatório imediato, deve-se evitar o TxH. As crianças com hipoxemia grave devem ser investigadas antes do Tx quanto à possibilidade de apresentarem fístulas artério-venosas verdadeiras, e que podem não reverter após o TxH. A presença de infecção sistêmica avançada ou parcialmente tratada pode contra-indicar o Tx de fígado. As cardiopatias complexas não corrigíveis cirurgicamente, particularmente se associadas com cianose e hipertensão pulmonar, tornam inaceitável o risco cirúrgico do TxH. A insuficiência renal em diálise, embora esteja associada à alta mortalidade no pós-operatório, não é uma contra-indicação ao TxH, pois pode reverter com a recuperação da função hepática (9).

Os fatores psicossociais podem determinar problemas no pós-operatório de TxH. Pais incapazes ou relutantes em manter as medicações e os cuidados podem colocar em risco a saúde de uma criança transplantada e exigir um acompanhamento assistencial fora do hospital. Alguns receptores, na adolescência, podem abandonar a terapia imunossupressora e sofrer a perda do enxerto por rejeição. Uma avaliação psicológica e social precisa, antes do Tx, pode identificar as famílias e os pacientes com dificuldades, antever os problemas e buscar as soluções precocemente (9).

É importante que a presença de contra-indicações seja investigada, não apenas no momento da avaliação inicial, mas continuamente durante o período de espera pelo Tx de fígado.

CONCLUSÕES

A máxima pediátrica de que a criança não é um adulto pequeno também é verdadeira no TxH. As distinções se evidenciam nas doenças que afetam as crianças, nas indicações e nas contra-indicações ao Tx, bem como no manejo no pós-operatório e no seguimento a longo prazo. Há a necessidade de uma equipe e de uma estrutura hospitalar especialmente treinada no atendimento dessas crianças. O TxH proporciona à criança uma vida praticamente normal, com todos os potenciais de crescimento e de desenvolvimento que a doença hepática lhe subtraia. A possibilidade de se realizar um TxH, mesmo em crianças pequenas, é real no Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. STARZL TE, ESQUIVEL C, GORDON R, TODO S. Pediatric liver transplantation. Transplant Proc 1987; 19:3230-5.
2. BUCUVALAS JC, RYCKMAN FC. The long– and short-term outcome of living-donor liver transplantation. J Pediatr 1999; 134:259-61.
3. BURDELSKI M, NOLKEMPER D, GANSCHOW R, et al. Liver transplantation in children: long-term outcome and

quality of life. Eur J Pediatr 1999; 158 (suppl 2):34-42.
4. ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Relatório trimestral. Registro Brasileiro de Transplantes – RBT 2001; 8:1-50.
5. BALISTRERI WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. Liver Transpl Surg 1998; 4(5 suppl 1):18-23.
6. SILVEIRA TR, HUA CK, KOECHE RP, et al. Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Implicações para a instalação de um programa de transplante. Rev AMRIGS 1993; 37:140-4.
7. BALISTRERI WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. Clin Liver Dis 2000; 4:191-210.
8. JARA P, HIERO L, CAMARENA C, DE LA VEGA A, FRAUCA E, DÍAZ MC. Indicaciones de trasplante hepático: trasplante pediátrico e hepatopatías metabólicas. In: Curso de actualización en trasplante hepático, 1997: 67-79.
9. McDIARMID SV, MILLIS MJ, OLTHOFF KM, SO SK. Indications for pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant 1998; 2:106-16.
10. WHITINGTON PF, ALONSO EM. General criteria for pediatric transplantation. In: Busuttil RW, Klintmaln GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders,1996: 159-75.
11. CHRISTENSEN E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. J Hepatol 1997; 26:1414-24.
12. SIEDERS E, PEETERS PM, TENVERGERT EM, et al. Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children. Transplantation 2000; 70:1448-53.
13. MALATACK JJ, SCHAID DJ, URBACH AH, et al. Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. J Pediatr 1987; 111:479-89.
14. WIESNER RH, MCDIARMID SV, KAMATH PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl 2001; 7:567-80.
15. UNOS – United Network for Organ Sharing. Allocation of Livers – Proposed Amended UNOS Police 3.6 – Approved by OPTN/UNOS Board of Directors. [arquivo online: MELD_20020213_Brief.pdf] 2001 Nov 15 – Revised 2002 Feb 1. [capturado 2002 Mar 26]. Disponível em http://www.unos.org/pdf/MELD_20020213_Brief.pdf
16. MOR E, KLINTMALN GB. Preoperative predictors of outcome in liver transplantation: models for defining high-risk transplant recipients. In: Busuttil RW, Klintmaln GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders,1996: 815-23.
17. KIELING CO. Fatores de risco para o óbito precoce em crianças e em adolescentes submetidos a transplante hepático eletivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.
18. ROSENTHAL P, PODESTA L, SHER L, MAKOWKA L. Liver transplantation in children. Am J Gastroenterol. 1994; 89:480-92.
19. ABRAMSON O, ROSENTHAL P. Current status of pediatric liver transplantation. Clin Liver Dis. 2000; 4:533-52.
20. HALPERN SD, UBEL PA, CAPLAN AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002; 347:284-7.