Programa de Transplante Hepático Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Resultados dos Doze Primeiros Transplantes Hepáticos Intervivos

Pediatric liver transplantation program: results of living liver transplantation

Carlos Oscar Kieling[1], Fernando Pereira Schwengber[2], Ian Leipnitz[3], Janete Teresinha Oliveira[4], Helena Muller[5], Antonio Carlos Thomé[5], Ruy Pezzi Alencastro[5], Anais Back da Silva[6], Jorge Luiz dos Santos[7], Marina Rossato Adami[8], Eliana de A Trotta[9], Paulo Roberto A. Carvalho[10], Jefferson Pedro Piva[11], Maria Lúcia Zanotelli[12], Sandra Maria Gonçalves Vieira[13]

RESUMO

Introdução: O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é pioneiro na realização de transplante hepático infantil (THI) no RS. A menor oferta de doadores falecidos tem estimulado a realização de transplante hepático (TxH) intervivos. **Objetivo**: Descrever os resultados do THI intervivos do programa THI-HCPA. **Método:** Estudo descritivo. Incluídos: receptores de TxH intervivos, 18 anos, ambos os sexos e respectivos doadores, voluntários, ambos os sexos. Excluídos: insuficiência hepática aguda. Variáveis: receptores: características clínico-demográficas, antropométricas; sorologias para Citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV); incidência de complicações pós-operatórias, tempo de internação, sobrevida 12 meses; doadores: características clínico-demográficas, sobrevida 12 meses. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião e os dados, coletados prospectivamente. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (13-0208). **Resultados:** Doze TxH intervivos incluídos. Idade dos receptores: mediana=2 anos (sexo feminino:7). Espera em lista: 141,4±10,3d. Indicação de TxH: 83,3% atresia biliar. IMC normal: 100%. Child--Pugh: C:7/12(58%). PELD: mediana=11,9a. Pré-TxH:IgG+CMV (10); IgG+EBV(4); ascite (7); peritonite bacteriana espontânea (3), hiponatremia dilucional (7); encefalopatia hepática (2); varizes esofágicas (4); hemorragia digestiva alta (3). Idade dos doadores: 31,8±8,4a. Sexo feminino=50%; 92% aparentado. Pesos receptor/doador: 19,2±8,9%. Implante do segmento hepático lateral esquerdo: 100%. Tempo de isquemia total: 1,34±0,67h. Duração da cirurgia: 5,94±2,58h. Duração da internação (receptores): 30,6 ± 25,2d. Complicações receptores: vascular (4), biliar (3), *steal syndrome* (1), *small for size* (2), sepse (1). Reintervenções cirúrgicas: 5. Tempo de permanência em UTI: mediana=9d. Primo-infecção: CMV (1), EBV (3). Rejeição celular aguda (4). Sobrevida em 1 ano: 76,7%. Tempo de internação(doadores): 8,1±4,0 d. Complicações ao doador: dor pós-operatória (80%). **Conclusão:** Os nossos resultados se assemelham àqueles da literatura no que se refere à incidência de complicações. A cirurgia tem se mostrado segura para o doador.

UNITERMOS: Transplante de Fígado, Pediatria, Cirrose Hepática.

[1] Doutor em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico da Unidade de Gastroenterologia do Serviço de Pediatria e do Programa de Transplante Hepático Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brasil.
[2] Acadêmico de Medicina, UFRGS. Bolsista de Iniciação Científica, CNPq.
[3] Médico, UFRGS. Cirurgião Geral do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[4] Enfermeira. Enfermeira-Chefe da Unidade 10 Sul, Serviço de Pediatria, HCPA. Enfermeira do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[5] Mestre em Pediatria, UFRGS. Médico do Serviço de Emergência e Terapia Intensiva, HCPA. Intensivista Pediátrica do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[6] Acadêmica de Medicina, UFRGS. Iniciação Científica Voluntária, UFRGS.
[7] Doutor em Ciências da Gastroenterologia, UFRGS. Professor do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Gastroenterologia e Hepatologia, UFRGS. Médico da Unidade de Gastroenterologia do Serviço de Pediatria e do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[8] Mestre em Ciências da Gastroenterologia e Hepatolgia, UFRGS. Médico da Unidade de Gastroenterologia do Serviço de Pediatria e do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[9] Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS. Professor Associado do Departamento de Pediatria, UFRGS.
[10] Doutor em Ciências Médicas: Pediatria, UFRGS. Professor Associado do Departamento de Pediatria, UFRGS.
[11] Doutor em Ciências Médicas: Pediatria, UFRGS. Professor Titular de Pediatria, UFRGS.
[12] Doutora em Ciências Médicas: Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas, SP. Professora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, UFRGS. Médica Cirurgiã responsável pelo Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.
[13] Doutora em Ciências da Gastroenterologia, UFRGS. Professora Adjunta do Serviço de Pediatria, UFRGS. Professora do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Gastroenterologia e Hepatologia, UFRGS. Coordenadora do Programa de Transplante Hepático Infantil, HCPA.

ABSTRACT

Introduction: *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is a pioneer in conducting child liver transplantation (CLT) in RS. The lower supply of deceased donors has stimulated living liver transplant (LTx). Aim: To describe the results of living CLT in the THI-HCPA program.* ***Methods****: A descriptive study that included: LTx recipients from living donor, ≤ 18 years old, both sexes and their donors, volunteers, both sexes; and excluded: acute liver failure. Variables: Receptors: clinical, demographic and anthropometric characteristics, serology for cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection, incidence of postoperative complications, length of stay, 12-month survival; Donors: demographic and clinical characteristics, 12-month survival. All surgeries were performed by the same surgeon and the data were collected prospectively. This study was approved by the Research Ethics Committee of the HCPA (13-0208).* ***Results****: Twelve LTx from living donors were included. Age of recipients: median = 2 years (female: 7). Waiting in list: 141.4 ± 10.3 d. Indication for liver transplantation: 83.3% biliary atresia. Normal BMI: 100%. Child-Pugh C:7/12 (58%). PELD: median = 11.9a. Pre-LTx: CMV+IgG (10), EBV+IgG (4), ascites (7), spontaneous bacterial peritonitis (3), dilutional hyponatremia (7), hepatic encephalopathy (2), esophageal varices (4), high gastrointestinal bleeding (3). Donor age: 31.8 ± 8.4. Female = 50%, 92% related. Receiver/giver weights: 19.2 ± 8.9%. Implantation of left lateral hepatic segment: 100%. Total ischemic time: 1.34 ± 0.67 h. Length of surgery: 5.94 ± 2.58 h. Duration of hospitalization (receivers): 30.6 ± 25.2 d. Complications in receptors: vascular (4), bile (3), steal syndrome (1), small for size (2), sepsis (1). Surgical re-interventions: 5. Time in ICU: median = 9d. Primary infection: CMV (1), EBV (3). Acute cellular rejection (4). 1-year survival: 76.7%. Length of hospital stay (donors): 8.1 ± 4.0d. Donor complications: postoperative pain (80%).* ***Conclusion****: The results resemble those of the literature regarding the incidence of complications. The surgery has been shown to be safe for the donor.*

KEYWORDS: Liver Transplantation, Pediatrics, Cirrhosis, Living Liver Transplantation.

INTRODUÇÃO

Chancelado pelo *National Institute of Health – USA*, na década de 1980, como um tratamento promissor para as principais formas de doença hepática grave, o transplante hepático (TxH) está atualmente consolidado como terapia definitiva para o tratamento das doenças hepáticas agudas e crônicas. Com a evolução técnica, o aprimoramento do manejo pós-operatório e o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, a sobrevida geral atinge percentuais superiores a 90% (2). Do total de receptores de fígado, cerca de 12% são crianças e adolescentes, sendo a atresia biliar a principal doença motivadora do TxH nessa faixa etária (1).

A maioria dos transplantes hepáticos em crianças é realizada com enxertos parciais, sendo o transplante com doador falecido a forma mais comum de realização do TxH (3). Esta, entretanto, depende não só da disponibilidade de doadores elegíveis, mas também que estes se tornem efetivos e, finalmente, doadores com órgãos transplantados. O cenário brasileiro atual conta com um número ainda reduzido de doadores efetivos e com a crescente oferta de doadores subótimos, classificados como "critérios estendidos" (4). Quando se trata do paciente pediátrico e, especialmente, da criança pequena, os enxertos doados deverão, além de preencher os critérios-padrão de bom doador, possuir um volume compatível com o seu tamanho. Para este fim, duas principais técnicas têm sido realizadas: a redução do enxerto e a técnica da bipartição hepática (*split liver*). Nesta última, dois receptores são contemplados: um pediátrico que recebe o lobo esquerdo ou o segmento lateral esquerdo e um adolescente ou adulto, receptor do lobo direito (5). A bipartição seria a melhor alternativa à escassez de órgãos, mas tem sido desencorajada diante de alguns resultados pouco satisfatórios, especialmente para os receptores do lobo direito (5, 6).

A década de 1980 também foi marcada pela realização do primeiro transplante hepático intervivos do mundo, técnica desenvolvida pelo Professor Silvano Raia, da Universidade de São Paulo (7). Atualmente, é uma modalidade de transplante amplamente aceita, em especial para os receptores pediátricos, com as vantagens de adequar o melhor momento de realização da cirurgia, diminuir o tempo de isquemia fria, diminuir o tempo de espera em lista para pacientes com baixa pontuação nos escores de alocação (hepatocarcinoma, doenças colestáticas e metabólicas), além de aumentar o número de doadores efetivos (5, 8, 9,10,11). No Estado de São Paulo, o transplante intervivos representa mais de 90% dos casos de transplante hepático pediátrico realizados nos Hospitais Sírio Libanês e A.C. Camargo (12).

O transplante hepático com doadores intervivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) iniciou em 2002 e vem sendo estimulado em função da baixa oferta de doadores e do aumento do número de crianças pequenas na lista de espera. O presente estudo objetiva relatar os resultados do transplante hepático com doador vivo em pacientes pediátricos acompanhados no programa do HCPA.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, cuja fonte de informações foi o banco de dados do Programa de Transplante Hepático Infantil (THI) do HCPA. Foram incluídas para análise as características clínicas, cirúrgicas e laboratoriais dos receptores e dos doadores. Todos os pacientes elegíveis foram transplantados durante o período de 21/07/2002 a 08/09/2013 e possuíam idade máxima de 18 anos. Onze pacientes eram portadores de doença hepática crônica, e um deles foi submetido a transplante duplo fígado-rim por

hiperoxalose primária. Transplante intervivos por insuficiência hepática aguda foi excluído da análise. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião sênior, e a coleta prospectiva de dados, feita por um único médico do corpo clínico.

Informações demográficas, clínicas, antropométricas e laboratoriais foram coletadas. Os escores Z de estatura, peso e IMC foram calculados para a idade e classificados nas diversas categorias nutricionais. Foi avaliada a compatibilidade sanguínea entre doadores e receptores, além do grau de parentesco e da concordância entre os sexos.

Com o objetivo de determinar o grau de disfunção hepática do candidato ao TxH e fatores associados aos riscos de morbidade pré-operatória, os seguintes dados dos receptores foram avaliados: classificação de Child-Pugh (13) e o escore PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) (14); sorologias pré e pós-operatórias para os vírus Citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV), frequência de complicações próprias da cirrose no período pré-procedimento e tempo de espera para o procedimento. Referentes aos períodos trans e pós-operatórios, as variáveis analisadas foram: incidência de complicações intraoperatórias e pós-TxH, tais como: alterações vasculares, biliares, imunológicas (rejeição do enxerto, hepatite autoimune *De Novo*), malignidade, necessidade de retransplante e óbito, ocorridos até o primeiro ano de seguimento.

Não adesão medicamentosa foi definida como uma variação no nível sérico de tacrolimus (mínimo 4 medidas), considerando um desvio-padrão maior ou igual a dois em relação à média (15), na ausência de outra causa que justificasse esse evento.

As características intra e pós-operatórias dos doadores foram avaliadas.

Seleção e avaliação dos receptores

As crianças e os adolescentes candidatos ao TxH intervivos foram selecionados a partir do ambulatório temático de Hepatologia Pediátrica e Transplante Hepático Infantil do HCPA, cumprindo protocolo específico da instituição. A avaliação teve como base seis pilares: assegurar a indicação, identificar as contraindicações, avaliar o estado nutricional, otimizar o tratamento clínico, avaliar o *status* psicossocial (paciente e rede de apoio familiar) e identificar o momento ideal para a realização da cirurgia.

Seleção e avaliação dos doadores

Foram selecionados doadores voluntários saudáveis, com idade entre 18-40 anos, de ambos os sexos, não obesos (IMC <30 Kg/m2), não portadores dos vírus B, C, HIV ou HTLV, não alcoolistas, não portadores de doenças crônicas, sem cirurgia abdominal prévia (exceto cesareana) e/ou contraindicações psicossociais.

Todos foram submetidos à tomografia dinâmica do abdômen superior com estudo da vascularização arterial e venosa (veia porta e veias hepáticas), e com cálculo estimado do volume hepático referente aos diferentes segmentos anatômicos, complementada com uma colangiorressonância para estudar a anatomia da via biliar**.**

Técnica cirúrgica

Todos os casos foram realizados por cirurgia aberta, convencional, através da incisão subcostal bilateral e prolongamento superior até o apêndice xifoide, pela mesma equipe cirúrgica.

Cirurgia do receptor: realizava-se a ressecção do apêndice xifoide, quando necessário. Nos casos em que havia cirurgia prévia (cirurgia de Kasai), a presença de aderências do fígado com o diafragma, peritônio, estômago e alças intestinais era a regra, devendo ser desfeitas para possibilitar a identificação e dissecção do pedículo hepático. Isolamento e secção com *stapler* da alça de jejuno (portoenterostomia prévia) identificando-se a artéria hepática própria (AHP) e veia porta (VP). Liberação completa do fígado da veia cava inferior (VCI) com retirada do mesmo após clampeamento e secção da artéria hepática (AH), VP e das veias hepáticas direita, média e esquerda, preservando a VCI (técnica de *piggyback*).

Cirurgia do doador: após avaliação macroscópica do segmento lateral esquerdo (SLE), procedeu-se com a abertura dos ligamentos redondo, falciforme, triangular e coronário esquerdo, expondo a veia hepática esquerda (VHE) junto à VCI. Secção e ligadura do ligamento hepatogástrico, cuidando para não lesar a artéria hepática esquerda (AHE), quando sua origem era da artéria gástrica esquerda (situação presente em 4 casos). Identificação da AHE junto ao SLE e isolamento da mesma, assim como do ramo esquerdo da VP. Realizado colecistectomia com colangiografia transoperatória em todos os casos, sendo demarcada a área de secção da via biliar (ducto hepático esquerdo), com sutura do coto distal com fio de Polidioxanona (PDS) 7-0. Realizada hepatotomia com bisturi ultracision um centímetro à direita do ligamento falciforme até a liberação completa e retirada do SLE após ligadura e secção da AHE, ramo esquerdo da VP e VHE. Revisão cuidadosa da hemostasia, fechamento da cavidade abdominal com drenagem percutânea de rotina.

Implante: o SLE retirado do doador, já perfundido e preparado, era colocado na loja hepática vazia, sendo acomodado de forma a permitir ampla drenagem venosa. Foram realizadas as anastomoses da VHE do enxerto com as veias supra-hepáticas do receptor término-terminal, com PDS 5.0, sutura contínua; do ramo esquerdo da VP do enxerto com a VP do receptor, término-terminal, com PDS 7.0, sutura contínua na posterior e interrompida na anterior; da AHE com a AH do receptor, término-terminal, com Prolene 8.0, sutura interrompida com uso de lupa cirúrgica, o que proporciona um campo expandido (aumento 3,5 vezes). Anastomose do ducto hepático esquerdo do doador com a alça de jejuno do receptor (hepaticojejunos-

tomia em Y-de-Roux), com PDS 7.0, sutura contínua na posterior e interrompida anterior. Revisão da hemostasia, verificando a necessidade da drenagem da cavidade antes de proceder com o fechamento da parede abdominal.

Manejo clínico e intensivo pós-operatório

Uma vez obtida a estabilização clínica, cada paciente foi submetido à avaliação laboratorial a cada 12 horas nos primeiros 2 dias e, a partir daí, uma vez ao dia. A ultrassonografia abdominal com Efeito Doppler foi realizada diariamente na primeira semana, a cada dois dias na segunda semana e sempre que os dados laboratoriais e/ou clínicos indicassem a possibilidade de ocorrência de complicações vasculares. Os antibióticos foram mantidos por até 72 horas, quando o uso era profilático ou conforme protocolo para cada infecção específica, quando esta era identificada.

A imunossupressão foi realizada com metilprednisolona à reperfusão, seguida de prednisona ou prednisolona quando do restabelecimento da via oral. Terapia de indução com Basilixmab foi utilizada quando indicado. O inibidor da calcineurina tacrolimus foi iniciado em todos os pacientes, visando manter um nível de sérico de 10-12 ng/mL nas primeiras duas semanas e 8-10 mg/mL no primeiro mês.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob número 13-0208. Todos os pacientes maiores de 7 anos, seus responsáveis e os responsáveis pelas crianças menores concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), antes da realização do TxH. O mesmo procedimento foi adotado para os doadores, os quais assinaram TCLE específico.

RESULTADOS

Características demográficas e clínicas dos receptores (Tabela 1)

Durante o período estudado, 16 pacientes e doadores foram selecionados para realização de TxH intervivos. Em duas ocasiões, houve disponibilidade de doador falecido e, em outra oportunidade, o doador desistiu do procedimento. No total, treze TxH intervivos foram realizados, sendo um deles por insuficiência hepática aguda.

No período de 1995 a 1999, executaram-se 39 transplantes, todos com doadores falecidos, enquanto nos períodos de 2000 a 2009 houve 89 transplantes, sendo 6 com doadores vivos e, entre 2010 e setembro de 2013, ocorreram 26 transplantes, sendo 19 com doadores falecidos e 7 com doadores vivos.

A mediana de idade dos pacientes sem insuficiência hepática aguda transplantados com doador vivo foi de 2,0 anos. Sete pacientes eram do sexo feminino. O tempo médio de espera em lista foi de 141,4 ± 10,3 dias.

A atresia biliar foi a principal indicação de TxH (83,3%), havendo um caso de fibrose cística e outro de hiperoxalose primária. Em nenhum caso, houve sobreposição de outra patologia que justificasse o transplante (hepatite viral, hepatocarcinoma). Dos pacientes com atresia biliar, somente um não tinha sido submetido à cirurgia de Kasai.

Sete pacientes (58,3%) pertenciam ao grupo sanguíneo O e 5 ao grupo A.

Do ponto de vista nutricional, observava-se que um paciente apresentava baixo peso, outro baixa estatura e três muito baixa estatura. Todos tinham IMC normal. As médias e os desvios-padrão de peso, estatura e IMC foram 13,8 ± 8,6 Kg, 86,2 ± 23,2 cm e 17,7 ± 2,1 Kg/m², respectivamente.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos receptores.

Idade (anos)	2,0 (variação: 0,5 - 11,0)
Sexo feminino	7 (58,3 %)
Indicação do transplante	
Atresia biliar	10 (83,3 %)
Fibrose cística	1 (8,3 %)
Hiperoxalose primária	1 (8,3 %)
Classificação de Child-Pugh	
B	5 (41,6 %)
C	7 (58,3 %)
Escore PELD	11,9 (variação: 1,8 - 42,3)
Estado nutricional	
Eutrófico	12 (100,0 %)
Ascite	7 (58,3 %)
Peritonite bacteriana espontânea	3 (25,0 %)
Hiponatremia por diluição	7 (58,3%)
Encefalopatia hepática	2 (12,5 %)
Hemorragia digestiva	3 (25,0 %)
Sorologia	
CMV IgG reagente	10 (83,0 %)
EBV IgG reagente	4 (33,3 %)
Hemoglobina (g/dL)	9,8 (7,1 - 10,3)
Plaquetas (x 103)	92,5 (52,8 - 179,3)
INR	1,38 (1,22 - 1,57)
Fator V (%)	31,2 (18,8 - 79,3)
Sódio sérico (mEq/L)	136,5 (133,8 - 139,0)
Creatinina (mg/dL)	0,37 (0,30 - 0,50)
Albumina (g/dL)	3,05 (2,88 - 3,48)
Aspartato Aminotransferase (U/L)	220,0 (156,3 - 327,0)
Alanino Aminotransferase (U/L)	118,5 (86,8 - 226,5)
Bilirrubinas Totais (mg/dL)	10,7 (3,7 - 30,9)
Bilirrubina Direta (mg/dL)	8,0 (2,7 - 21,4)
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	2,7 (1,4 - 7,6)
Fosfatase Alcalina Total (U/L)	398,0 (186,5 - 720,5)
Gama Glutamiltransferase (U/L)	54,0 (27,3 - 109,0)

Dados apresentados em frequência (%) ou mediana (Intervalo Interquartílico Percentil 25 - 75 ou variação).

Mais da metade dos pacientes eram Child-Pugh C (escore médio = 10,2 ± 2,3) e exibiram escore PELD superior a 10.

Previamente ao TxH, dez pacientes revelaram imunoglobulina G reagente para CMV, sugerindo infecção prévia por este vírus e quatro para Epstein-Barr. Houve evidências ultrassonográficas de ascite em 7 pacientes, dos quais 3 foram subsequentemente diagnosticados com peritonite bacteriana espontânea (PBE). Dois pacientes apresentavam achados eletroencefalográficos sugestivos de encefalopatia hepática, e 3 tinham história prévia de hemorragia digestiva alta. Quatro pacientes tinham evidências endoscópicas de varizes esofágicas (três classificadas como grau 1 e uma como grau 2). Hiponatremia por diluição ocorreu em 7 pacientes.

Os dados laboratoriais estão apresentados na Tabela 1.

Características dos doadores

Metade dos doadores era do sexo feminino. Sua média de idade era de 31,8 ± 8,4 anos. Em cinco casos, doador e receptor eram do mesmo sexo, enquanto que, em 3 casos, um receptor do sexo masculino recebeu um órgão de um doador do sexo feminino. Quanto ao grau de parentesco entre doador e receptor, houve apenas um caso de doação não aparentada (padrasto), que necessitou de autorização judicial. Quanto aos demais, o doador era a mãe (5 casos), o pai (4 casos), o irmão (1 caso) ou o primo (1 caso) do paciente. Em relação à compatibilidade sanguínea, somente um doador não foi de grupo sanguíneo idêntico ao do receptor, embora compatível.

Dados transoperatórios (Tabela 2)

A média da razão peso do receptor/peso do doador foi de 19,2%. O peso do enxerto foi obtido em 4/12 casos, observando-se uma média da razão peso do enxerto/peso do receptor de 2,8 ± 0,8%. A solução de preservação mais frequentemente utilizada foi Belzer. Em todos os procedimentos, foi implantado o segmento lateral esquerdo hepático (Figura 1). As médias dos tempos de isquemia total e de isquemia quente foram, respectivamente, 1,34 e 0,72 horas. A média de duração total do procedimento foi de 6 horas. Em todos os casos, exceto um, a anastomose do hepático esquerdo foi feita com alça de jejuno em Y-Roux. Destes, nove tinham cirurgia de Kasai prévia e em duas oportunidades, o Y-Roux foi feito durante TxH. No paciente com fibrose cística, a anastomose biliar foi realizada com o colédoco.

Durante a cirurgia, a necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados foi como segue: concentrado de hemácias – nove pacientes; plasma fresco – cinco pacientes; concentrado de plaquetas – um paciente, e crioprecipitado – um paciente. O *cell saver* foi utilizado em todos os procedimentos.

Três pacientes necessitaram de terapia de indução com Basilixmab. Todos usaram metilprednisolona à reperfusão, a qual foi seguida de predinisolona oral, por período que variou de 3-6 meses.

Dados pós-operatórios: receptor (Tabela 2)

A média de tempo de internação dos receptores após o procedimento foi de 30,6 dias. No grupo de pacientes que foi a óbito, esse valor foi de 7,5 ± 5,4 dias, enquanto que no grupo que sobreviveu foi de 46,0 ± 24,0 dias.

As principais complicações observadas no período pós-operatório imediato foram vasculares, biliares e infecciosas, assim distribuídas: trombose da artéria hepática (1), trombose de veia porta (3), estenose biliar (2), fístula biliar (1) e sepse com CIVD (1). Houve cinco reintervenções cirúrgicas. O tempo de permanência em unidade intensiva pediátrica variou de 2 a 16 dias.

No decorrer do primeiro ano após o transplante, 1 paciente desenvolveu infecção primária por CMV e outros 3

Tabela 2 – Dados operatórios do receptor.

Relação Peso Receptor / Peso Doador	19,2% ± 8,9%
Tempo total de isquemia (horas)	1,34 ± 0,67
Tempo total de cirurgia (horas)	5,94 ± 2,58
Período Pós-Operatório Imediato	
Tempo de Internação (dias)	30,6 ± 25,2
Tempo de permanência em UTI (mediana) (dias)	Mediana: 9 (variação: 2 - 16)
Período Pós-Operatório Tardio	
Infecção primária por CMV	1 (8%)
Infecção primária por EBV	3 (25%)
Steal syndrome	1(8%)
Small for size syndrome	2(16%)
Rejeição celular aguda	4 (50%)
Má adesão medicamentosa	3 (37%)

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, frequência (%) ou, quando indicado, mediana (variação).

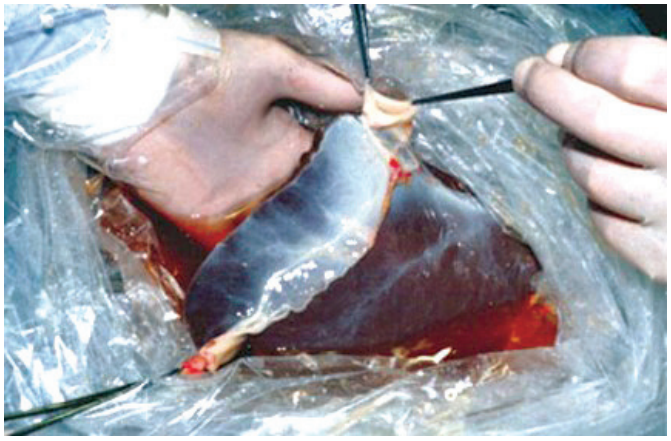


Figura 1 – Segmento lateral esquerdo.

pacientes, infecção pelo vírus Epstein-Barr. Dos pacientes positivos para EBV, um deles apresentou amigdalite aguda severa por Epstein-Barr, sendo amigdalectomizado. Esse paciente foi seguido com carga viral quantitativa. Houve 4 episódios reversíveis de rejeição celular aguda (diagnóstico histológico). Nenhum paciente desenvolveu doença linfoproliferativa durante o acompanhamento, de acordo com critérios diagnósticos internacionalmente padronizados (2).

Um paciente apresentou quadro de *steal syndrome* (perfusão diminuída de ramos da artéria hepática, devido ao desvio de fluxo sanguíneo pela artéria esplênica), e dois outros pacientes desenvolveram *small for size syndrome* (disfunção do enxerto relacionado ao influxo venoso portal superior ao tamanho do enxerto implantado). Na primeira situação, foi realizada uma esplenectomia com sucesso. As outras duas foram resolvidas de maneira conservadora.

Dentre os oito pacientes em acompanhamento, variação do nível sérico de tacrolimus superior a 2 DP, sugestiva de não adesão medicamentosa, foi observada em 3/8 (37%) dos casos.

Quatro pacientes evoluíram para o óbito (33,3%). A mediana do tempo de sobrevida foi de 927 dias (percentil 25 = 13 dias e percentil 75 = 1691 dias).

Dados pós-operatórios: doador

O tempo médio de internação dos doadores foi de 8,1 ± 4,0 dias. Dor pós-operatória foi o sintoma mais frequentemente relatado, sendo resolvida com analgesia utilizada na rotina da Unidade de Terapia Intensiva do HCPA. Infecção da ferida operatória ou sistêmica, complicações vasculares e/ou biliares não foram observadas. Em nenhuma ocasião, houve necessidade de reintervenção cirúrgica. Não houve óbito relacionado ao procedimento durante o período de seguimento dos doadores, que foi uma média de 892,5 dias.

DISCUSSÃO

O programa de transplante hepático infantil (THI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) completou 18 anos em 25 de março de 2013. Desde então, foram realizados 154 transplantes, sendo 147 transplantes primários e 7 retransplantes. Cento e quarenta e dois pacientes receberam enxerto de doador falecido e 13 de doador vivo. A sobrevida geral dos pacientes em 1 ano foi de 62,2% nos primeiros 5 anos e atingiu 83,0% entre os anos de 2000-2005. A sobrevida geral dos pacientes em 18 anos do programa é de aproximadamente 75%.

Considerando-se os cenários nacional e internacional, as últimas duas décadas têm sido marcadas por uma expressiva melhora nos resultados do transplante hepático adulto e pediátrico. Isso tem estabelecido este procedimento como uma opção terapêutica definitiva e relativamente durável para todas as formas de insuficiência hepática aguda e crônica (16). Como é de se esperar, esses bons resultados vêm atrelados à maior demanda de receptores em todo o mundo, a qual, infelizmente, não é acompanhada pela maior oferta de órgãos disponíveis para doação (9). A solução para este problema, especialmente nos pacientes pediátricos pequenos, tem sido a implementação de modalidades cirúrgicas "alternativas", como são o implante de fígados reduzidos, seja de doadores falecidos ou de doadores vivos (5).

A cirurgia hepática para doação intervivos é a maior cirurgia realizada em indivíduos saudáveis que se submetem a um procedimento de risco sem qualquer benefício direto. As taxas de complicações variam de 0 a 100% e incluem: infecção, complicações biliares e vasculares (8, 10). A mortalidade varia de 0,3 a 1% (10, 11). Principalmente para o receptor adulto ou adolescente, há o risco adicional de receber um fígado de volume inferior ao suprimento sanguíneo disponível, podendo ocasionar uma disfunção grave do enxerto com comorbidades importantes e de difícil tratamento, tais como ascite e colestase (*small for size syndrome)*, dentre outras.

No Brasil, a maior experiência com transplante hepático intervivos pediátrico é do grupo do Hospital Sírio Libanês/A.C. Camargo, da cidade de São Paulo, que, entre os períodos de outubro de 1995 a setembro de 2011, realizou 413 transplantes primários, com sobrevidas do paciente e do enxerto em 10 anos de 82,5% e 80,0%, respectivamente (12).

No HCPA, o primeiro receptor de transplante hepático pediátrico intervivos foi uma criança, na ocasião, com 2 anos de idade, portadora de atresia biliar que recebeu o segmento lateral esquerdo do fígado do seu pai. Este paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial há 11 anos, com boa função do enxerto e excelente qualidade de vida. Enquanto o RS figurava entre os estados brasileiros com número expressivo de doadores falecidos, o investimento na modalidade tx intervivos era menor. Atualmente, o RS ocupa o 6º lugar na lista do número de doadores efetivos por estado. Desse modo, o TxH intervivos passa a ser uma necessidade.

Nos últimos dois anos e meio, realizamos o mesmo número de TxH intervivos que realizamos de 1995 a 2010. A mediana de idade dos pacientes transplantados pelo nosso programa é semelhante àquela observada em outras séries, espelhando o grupo de crianças em que o procedimento é mais indicado. Entretanto, o tempo médio de espera em lista foi longo, especialmente nas fases iniciais do programa intervivos, quando a avaliação do doador não se dava de maneira mais ágil. Esta situação também contribuiu para o transplante de pacientes com PELD tão alto quanto 42 e apresentando graves complicações da cirrose, atestadas pela alta prevalência de ascite e hiponatremia por diluição. Na série brasileira publicada por Neto *et al.* (12), a prevalência de ascite foi alta (42%), refletindo outra situação também prevalente no nosso meio, que é o encaminhamento tardio de crianças cirróticas aos centros transplantadores. Atualmente, conseguimos avaliar candidatos à doação intervivos em período de 12 horas, especialmente

em situações de urgência, como a insuficiência hepática aguda (dados não publicados). No que se refere às condições nutricionais dos pacientes transplantados, ao contrário do observado por Neto *et al.*, a desnutrição não foi um fenômeno muito prevalente na nossa amostra. Acreditamos que a participação ativa de nutricionista no acompanhamento ambulatorial e hospitalar dos nossos pacientes, com intervenção nutricional precoce, seja responsável pelo razoável desfecho nutricional dos nossos pacientes.

Órgãos doados de indivíduos do sexo feminino para receptores masculinos são um fator de risco bem documentado para perda do enxerto quando a doação provém de doadores falecidos (17, 18). Acredita-se que este evento esteja relacionado às diferenças de peso receptor/doador, ocasionando *small for size syndrome* (17). Yoshizumi *et al.* avaliaram o efeito da diferença entre os gêneros sobre a evolução do transplante intervivos em cerca de 300 adultos. A análise multivariada deste estudo identificou a doação de órgãos femininos para receptores masculinos como variável independentemente relacionada à mortalidade (18) Na nossa série, em três ocasiões houve doação de órgão feminino para masculino sem qualquer repercussão clínica. Inclusive nos dois casos de *small for size syndrome* observados por nós, ocorreu o implante de órgão masculino para receptor masculino e masculino para feminino. Este problema, logicamente, será de maior magnitude no transplante intervivos, onde doador e receptor pertencem à mesma faixa etária e é considerada a doação de lobo direito.

Em crianças previamente negativas para os vírus EBV e CMV, o uso de doadores com IgG positiva para estes vírus acarreta risco de primo-infecção no receptor, com potencial de desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante, a qual poderá evoluir para diversas formas de linfomas (19). A doença linfoproliferativa foi responsável por aproximadamente 48% da mortalidade em longo prazo dos pacientes submetidos ao transplante intervivos no Hospital Sírio Libanês/AC Camargo (12). A doença linfoproliferativa pós-transplante não foi observada em nenhum dos pacientes acompanhados por nós. Entretanto, houve episódios de primo-infecções, alguns dos quais necessitando de hospitalização dos pacientes para tratamento efetivo. Acreditamos que a ausência de doença linfoproliferativa nessa série se deva a fatores como: estratégias de monitoração contínua destes pacientes com sorologia e antigenemia (CMV), tratamento antiviral preemptivo, exigência de diagnóstico histológico de rejeição celular aguda e uso restrito de *bolus* de corticosteroides para o tratamento desta.

Cerca de 30% dos nossos pacientes evoluíram para o óbito. A taxa de mortalidade dos pacientes pode ser atribuída a dois fatores principais: precárias condições clínicas dos pacientes e complicações técnicas pós-transplante. As tromboses ou estenoses arteriais são mais comuns nas crianças (15 a 20%) do que nos adultos (5% a 10%). São fatores de risco para complicações vasculares: o uso de enxertos na aorta, hipercoagulabilidade pós-TxH, hemoconcentração e rejeição grave com edema do enxerto, resultando na diminuição do fluxo e estase arterial (20, 21). Nenhum desses foi identificado nos pacientes transplantados por nós. A prevalência de trombose arterial ou venosa nos nossos pacientes não é diferente daquela relatada por outros estudos (12, 20, 22, 23). No grupo do Hospital Sírio Libanês, o uso de enxertos vasculares para reconstrução portal esteve significativamente relacionado à incidência de trombose porta (12). Na série, também nacional, publicada por Steinbrük *et al.*, as complicações vasculares, especialmente em pacientes pediátricos, foram o principal fator relacionado à perda do paciente e do enxerto (22).

A incidência de complicações biliares no nosso grupo (25%) foi maior do que a relatada na literatura para pacientes pediátricos (12, 23), mas respeitando o limite de 10-30% da incidência referida para transplantes de fígado, em geral (24). Enquanto o parênquima hepático recebe sangue da veia porta e da artéria hepática, o sistema biliar é suprido de oxigênio exclusivamente pelo sangue arterial, o que o torna mais vulnerável à injúria isquêmica. Esta poderá ser decorrente de complicações sistêmicas, como hipotensão, choque ou vasculares propriamente ditas (24). São ainda fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações: a reconstrução biliar do tipo colédoco-jejuno, tempo de isquemia prolongado, tipo de solução de preservação utilizada, dentre outros (25, 26).

Dado interessante é a observação de um número importante de pacientes apresentando variação no nível sérico de tacrolimus, na ausência de interação medicamentosa, insuficiência renal, insuficiência hepática, história de diarreia e a despeito da adoção de estratégia multidisciplinar. Venkat *et al.* (15) demonstraram uma associação entre a variação do nível de tacrolimus (> 2DP) e episódios comprovados de rejeição celular aguda e sugerem que se utilize este critério como medida objetiva de não adesão medicamentosa. Esta é pouco estudada no contexto do transplante intervivos e está relacionada a fatores como inadequado funcionamento familiar, receptores adolescentes, distúrbios comportamentais do receptor, dentre outros (27). Rejeição celular aguda definida histologicamente foi observada nos três pacientes com variação nos níveis de tacrolimus $\geq$ 2DP. Na ausência de outros fatores que possam justificar esses resultados, a não adesão medicamentosa é uma hipótese a ser considerada.

A realização do transplante intervivos só é possível com a cooperação de um indivíduo plenamente saudável, compatível com o receptor e sem nenhum favorecimento próprio. Assim, a segurança do doador é uma preocupação essencial, não devendo o mesmo ser prejudicado pela remoção de segmentos hepáticos. Não observamos óbito nem complicações com o doador. A seleção criteriosa do doador e a garantia da segmectomia hepática realizada por cirurgião experiente (cerca de 1200 transplantes hepáticos em pacientes adultos e pediátricos) são, provavelmente, os responsáveis pelos bons resultados obtidos com a evolução dos doadores. Um estudo sul-coreano recente, com aproximadamente 820 transplantes intervivos, demonstrou

uma incidência de 10% de complicações, sendo mais frequentes aquelas relacionadas à ferida operatória (infecção, seroma, deiscência e hematoma) (10). Em uma série de 57 transplantes pediátricos intervivos realizados no Hospital Infantil La Paz, em Madrid, 4/57 doadores apresentaram complicações biliares, sendo esta a complicação mais prevalente (9). Nossa principal complicação foi dor pós-operatória, resolvida por medidas intensivas habituais. A dor pós-operatória é fenômeno relatado com frequência quando da realização deste procedimento. Na experiência de Lee *et al.*, as queixas de dor no doador intervivo estiveram diretamente associadas ao estado de ansiedade e ao número de medicações analgésicas utilizadas (28). O óbito do doador intervivo é raramente relatado e mais frequentemente relacionado à doação de lobo direito (11).

O benefício da utilização de um doador intervivos é inquestionável, especialmente quando se trata de crianças pequenas, cuja possibilidade de um doador falecido é mais remota. As crianças com cirrose descompensada padecem dos mesmos riscos que os adultos e, em certas situações, têm inclusive maior morbidade e mortalidade. Esta realidade, entretanto, não deve ofuscar o fato de que o dador intervivo é uma pessoa saudável que, espontaneamente, se submeteu a um complexo procedimento cirúrgico, com risco de morte. Todas as discussões sobre esta modalidade de transplante devem enfatizar que a segurança do doador é a preocupação primordial. Deve-se garantir que este indivíduo reterá volume hepático suficiente para manter a sua saúde e que o procedimento, idealmente, não traga outras condições médicas que prejudiquem a sua qualidade de vida.

CONCLUSÕES

O programa pediátrico de transplante hepático intervivos do HCPA é uma realidade. O número de procedimentos vem aumentando proporcionalmente nos últimos anos. Os resultados se assemelham aos dados da literatura no que se refere à incidência de complicações. A cirurgia tem se mostrado segura para o doador.

REFERÊNCIAS

1. Santos J.L., Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. Curr. Gastroenterol. Rep. 2010;12:30-39.
2. Kamath BM, Olthoff KM, Liver transplantation in children: update 2010. Pediatr. Clin. North Am. 2010;57:401-14,
3. Azouz SM, Diamond IR, Fecteau A. Graft type in pediatric liver transplantation. Curr. Opin. Organ Transplant. 2011;16: 494-498.
4. Mies S, Baia CE, Almeida MD, Della GB, Ferraz LR, Lallee MP et al. Twenty years of liver transplantation in Brazil. Transplant. Proc. 2006;38:1909-1910.
5. Andres AM, Lopez SM, Burgos L, Hernandez F, Encinas JL, Barrena S et al. Need of hepatic bipartition or split in the transplant in children]. Cir. Pediatr. 2010;23:245-249.
6. Doyle MB, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. J. Am. Coll. Surg. 2013;217:102-112.
7. Raia S, Nery JR, Mies S, Liver transplantation from live donors. Lancet 1989;2:497.
8. Kaido T, Uemoto S. Does living donation have advantages over deceased donation in liver transplantation? J. Gastroenterol. Hepatol. 2010;25: 1598-1603.
9. Burgos L, Hernandez F, Leal N, Barrena S, Encinas JL, Gamez M, et al. Liver transplant from living donor. Cir. Pediatr. 2009;22: 119-121.
10. Shin M, Song S, Kim JM, Kwon CH, Kim SJ, Lee SK et al. Donor morbidity including biliary complications in living-donor liver transplantation: single-center analysis of 827 cases. Transplantation 2012; 93:942-948.
11. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. Transplantation 2009;88:110-114.
12. Neto JS, Pugliese R, Fonseca EA, Vincenzi R, Pugliese V, Candido H, A et al. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. Liver Transpl. 2012;18: 577-584.
13. Pugh RN, Murray-Lyon IM,Dawson JL, Pietroni MC, Williams R, Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br. J. Surg. 1973;60: 646-649.
14. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM, Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: the United States experience. Indian J. Pediatr. 2007;74:387-392.
15. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC, An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. Pediatr. Transplant. 2008;12: 67-72.
16. Otto G. Liver transplantation: an appraisal of the present situation. Dig. Dis. 2013;31: 164-169.
17. Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Yang JY et al. Predictors of patient survival following living donor liver transplantation. Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int. 2011;10: 248-253.
18. Yoshizumi T, Shirabe K, Taketomi A, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, et al Risk factors that increase mortality after living donor liver transplantation. Transplantation 2012:93: 93-98.
19. Lo RC, Chan SC, Chan KL, Chiang AK, Lo CM, Ng IO, Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients: a clinicopathological study. J. Clin. Pathol. 2013;66: 392-398.
20. Bekker J, Ploem S, de Jong KP, Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. Am. J. Transplant. 2009;9:746-757.
21. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S, Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. Liver Transpl. 2013;19:852-861.
22. Steinbruck K, Enne M, Fernandes R, Martinho JM, Balbi E, Agoglia L, et al.Vascular complications after living donor liver transplantation: a Brazilian, single-center experience. Transplant. Proc. 2011;43:196-198.
23. Tannuri AC, Gibelli NE, Ricardi LE, Santos MM, Maksoud-Filho JG, Pinho-Apezzato ML et al. Living related donor liver transplantation in children. Transplant. Proc. 2011;43: 161-164.
24. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. Am. J. Transplant. 2013;13: 253-265.
25. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA, Biliary complications following liver transplantation. World J. Gastroenterol. 2013;19: 2841-2846.
26. Wang SF, Huang ZY,Chen XP, Biliary complications after living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17: 1127-1136.
27. Masuda Y, Mita A,Ohno Y, Urata K, Nakazawa Y, Ikegami T et al. Noncompliance with medications in pediatric patients after living-donor liver transplantation. Transplant. Proc. 2010;42:4191-4192.
28. Lee SH, Lim KC, Jeon MK, Kim IO, Jeong JS, Hong JJet al. Postoperative pain and influencing factors among living liver donors. Transplant. Proc. 2012:44:363-365.

✉ Endereço para correspondência
Sandra Maria Gonçalves Vieira
Rua Cel. Lucas de Oliveira, 2075/404
90.460-001 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3359-8293 / (51) 9839-4520
svieira.gastroped@gmail.com

Recebido: 8/12/2013 – Aprovado: 9/12/2013