

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO PRECOCE EM
CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO ELETIVO NO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

CARLOS OSCAR KIELING

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil
2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO PRECOCE EM
CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO ELETIVO NO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

CARLOS OSCAR KIELING

Orientadora: Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2002

FICHA CATALOGRÁFICA

K47f Kieling Carlos Oscar

Fatores de risco para óbito precoce em crianças e em adolescentes submetidos transplante hepático eletivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Carlos Oscar Kieling ; orient. Themis Reverbel da Silveira. – 2002.

198 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas : Pediatria.

1. Transplante de fígado : Mortalidade 2. Fatores de risco 3. Criança 4. Adolescência I. Silveira, Themis Reverbel da II.Título.

NLM: WI 770

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

DAS UTOPIAS
Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mário Quintana

Essa dissertação é dedicada às crianças com doença hepática crônica, em particular, aos meninos Fabrício e Eduardo, por sua luta e coragem.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

“Basta dizer que acontecia com ele o mesmo que acontece com o navio lastimavelmente impelido pela tempestade para a costa de sotavento. O porto pode socorrer. O porto é misericordioso. Há nele segurança, conforto, lareira, ceia, lençóis aquecidos, antigos, tudo o que é agradável à nossa condição mortal. Mas naquele furacão, o porto, a terra constituem o pior inimigo do navio. Ele deve fugir a toda hospitalidade, o mais leve contato da quilha com a terra fá-lo-ia estremecer de popa a proa. Com toda a sua força, encherá todas as suas velas para chegar ao alto-mar. Fazendo assim, terá de lutar contra os próprios ventos que poderiam conduzi-lo para terra; procura novamente os embates do mar longe da terra. Para encontrar refúgio precisa abandonar-se ao perigo e seu único amigo é seu mais acerbo inimigo!

Sabes agora, Bulkington? Dás indícios de ver essa verdade mortalmente intolerável; todo pensamento profundo e angustioso não é mais do que o intrépido esforço da alma para conservar inteira independência nos seus mares, enquanto que os ventos mais terríveis do céu e da terra conspiram para atirá-la à praia traiçoeira e escravizadora?”

*Moby Dick
Herman Melville*

À **Margareth**, de quem sou companheiro e ao **André**, de quem sou pai, os maiores credores desse trabalho, obrigado pelo amor, carinho e compreensão.

*“Longo é o caminho ensinado pela teoria.
Curto e eficaz, o do exemplo.”*

Sêneca

À Professora Doutora **Themis Reverbel da Silveira**, pelo exemplo de profissional e de dedicação na defesa dos interesses das crianças. Com seu entusiasmo e motivação, despertou-me para a aventura da hepatologia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, colaboraram para a execução deste trabalho.

Em particular, sou grato:

- às Dras. Sandra Maria Gonçalves Vieira e Cristina Targa Ferreira pela amizade dedicada e pelos bons momentos compartilhados;
- às Dras. Elza Daniel de Mello e Carmen Maria Vinhas Santos pela paciência e a compreensão quando dos meus primeiros passos na gastroenterologia pediátrica;
- ao Dr. Guido Cantisani e à Dra. Maria Lúcia Zanotelli pelo estímulo dedicado a minha introdução no âmbito do transplante hepático;
- ao Dr. Geraldo Bischoff pelo auxílio e pela dedicação no processo de revisão dos prontuários médicos;
- à Vânia Naomi Hirakata pela colaboração na análise estatística e à professora Juçara Bueno Ricciardi pela atenta revisão ortográfica e gramatical;
- à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos do Rio Grande do Sul, na pessoa do Dr. Roberto Schlindwein, pela colaboração na revisão dos dados dos doadores;
- aos colegas e amigos que adquiri no convívio diário no HCPA, em especial nos Serviços de Pediatria, de Patologia, de Patologia Clínica, de Radiologia, de Arquivo Médico e Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e nos ambulatórios (Zona 3, 4, 16 e 18);
- ao colega e amigo Dr. Marsal Lerner, cujo incentivo foi essencial no início da minha jornada pela gastroenterologia infantil.

SUMÁRIO

	Página
SUMÁRIO	v
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE QUADROS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xvi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. DOENÇA HEPÁTICA NA CRIANÇA	2
1.2. TRANSPLANTE HEPÁTICO	6
1.2.1. Histórico	6
1.2.2. Transplante Hepático no Brasil e no Rio Grande do Sul	8
1.2.3. Transplante Hepático em Crianças	9
1.3. RESULTADOS DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS	14
1.3.1. Mortalidade Precoce e Tardia	14
1.3.2. Fatores de Risco para Resultado do Transplante	18
1.3.2.1. <u>Fatores de Risco Relacionados com os Receptores</u>	19
1.3.2.2. <u>Fatores de Risco Relacionados com os Doadores e com os</u> <u>Transplantes</u>	29
1.4. MODELOS PROGNÓSTICOS PARA DOENTES HEPÁTICOS CRÔNICOS ...	33
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	40
3.1. OBJETIVO GERAL	41
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	42
4.1. ASPECTOS GERAIS	43
4.2. DELINEAMENTO	43
4.3. AMOSTRA E AMOSTRAGEM	43
4.3.1. Critérios de Inclusão	43
4.3.2. Critérios de Exclusão	43

4.4. VARIÁVEIS	44
4.4.1. Desfecho	44
4.4.2. Fatores em Estudo	44
4.4.2.1. <u>Características dos Receptores</u>	44
4.4.2.2. <u>Características dos Doadores e dos Transplantes</u>	47
4.4.2.3. <u>Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos</u>	48
4.5. LOGÍSTICA	51
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
4.7. RESPONSABILIDADE NA PESQUISA	53
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	53
5. RESULTADOS	54
5.1. ASPECTOS GERAIS	55
5.1.1. Características dos Receptores	56
5.1.1.1. <u>Características Demográficas</u>	56
5.1.1.2. <u>Características Clínicas</u>	58
5.1.1.3. <u>Características Laboratoriais</u>	59
5.1.2. Características dos Doadores e dos Transplantes	61
5.1.3. Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos	64
5.1.4. Características dos Óbitos Ocorridos nos Primeiros 7 Dias	65
5.2. COMPARAÇÕES	66
5.2.1. Comparações dos Fatores de Risco em Relação ao Óbito nos Primeiros 7 Dias	66
5.2.1.1. <u>Ocorrência de Óbito e Características dos Receptores</u>	67
5.2.1.2. <u>Ocorrência de Óbito e Características dos Doadores e dos Transplantes</u>	73
5.2.1.3. <u>Ocorrência de Óbito e Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos</u>	76
5.2.2. Outras Comparações	78
5.2.2.1. <u>Idade do Receptor</u>	78
5.2.2.2. <u>Atresia de Vias Biliares</u>	80

5.2.2.3. <u>Experiência do Programa THI-HCPA</u>	81
5.3. ANÁLISE MULTIVARIADA	83
6. DISCUSSÃO	84
6.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	85
6.1.1. Introdução	85
6.1.2. Da Qualidade dos Dados	86
6.1.3. Da Metodologia	86
6.1.3.1. <u>Critérios de Exclusão</u>	88
6.1.3.2. <u>Definição das Variáveis</u>	89
6.1.3.3. <u>Tratamento Estatístico</u>	89
6.2. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	90
6.3. ANÁLISE DAS CAUSAS DOS ÓBITOS DOS RECEPTORES	94
6.4. FATORES PROGNÓSTICOS	96
6.4.1. Características dos Receptores	98
6.4.2. Características dos Doadores e dos Transplantes	112
6.4.3. Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos	117
6.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	121
7. CONCLUSÕES	123
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
ANEXOS	158

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- = igual
 - > maior que
 - => igual ou maior que
 - < menor que
 - =< igual ou menor que
 - % porcentagem
 - Acum acumulada
 - ALT alanino-aminotransferase
 - AST aspartato-aminotransferase
 - AVB atresia de vias biliares
 - BB bilirrubinas
 - BNC bilirrubinemia não conjugada
 - BT bilirrubinemia total
 - cm centímetros
 - CNCDORS Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos do Rio Grande do Sul
 - d dias
 - DP desvio padrão
 - EUA Estados Unidos da América
 - ex. exemplo
 - f acum freqüência acumulada
 - f freqüência
 - FA fosfatase alcalina
 - FHC fibrose hepática congênita
 - g/dL gramas por decilitro
 - h horas
 - HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 - HIV vírus da imunodeficiência humana
-

• IC	intervalo de confiança
• ICV	indocianina verde
• INR	<i>International Normalized Ratio</i>
• Kg	quilograma
• med	mediana
• MEGX	<i>monoethylglycinexylide</i>
• MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
• µmol/L	micromol por litro
• mg/dL	miligrama por decilitro
• p	nível de significância
• P	percentil
• PBE	peritonite bacteriana espontânea
• PELD	<i>Pediatric End-stage Liver Disease</i>
• RC	razão de chances
• reTx	retransplante
• RN	recém-nascido
• SHP	síndrome hepatopulmonar
• SPLIT	<i>Studies of Pediatric Liver Transplantation</i>
• TAH	trombose da artéria hepática
• TFG	taxa de filtração glomerular
• THI	Transplante Hepático Infantil
• TP	tempo de protrombina
• TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativada
• Tx	transplante
• TxH	transplante hepático
• UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
• UTI	Unidade de Terapia Intensiva
• VM	ventilação mecânica
• x	média

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Mortalidade semanal ocorrida em 1419 dias de acompanhamento de 8501 transplantes hepáticos (adaptação de BELLE & DETRE, 1993)	17
Figura 2 Número de transplantes hepáticos pediátricos eletivos por ano no HCPA	55
Figura 3 Distribuição dos valores A) da idade; B) do peso; C) da estatura e D) do escore Z do peso e da estatura para idade dos receptores e o óbito em 7 dias ..	69
Figura 4 Distribuição dos valores A) da BT e da BNC; B) da colesterolemia total; C) da albuminemia e D) do INR e o óbito em 7 dias	72
Figura 5 Distribuição dos valores A) da idade do doador; B) do peso do doador; C) do tempo de isquemia e D) do tempo em lista de espera e o óbito em 7 dias	75
Figura 6 Distribuição dos valores A) do PELD e o óbito em 7 dias; B) da idade dos receptores e a AVB e C) dos valores do tempo de isquemia e a experiência do Programa THI-HCPA	79
Figura 7 Correlação idade do receptor e o peso e a estatura	80

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Doenças hepáticas mais comuns em crianças	3
Tabela 2 Indicações para transplante hepático em crianças	11
Tabela 3 Relação dos exames laboratoriais pré-Tx e a ocorrência de óbito após o Tx ...	28
Tabela 4 Relação de estudos do tempo de preservação do enxerto e do tempo de cirurgia	32
Tabela 5 Lista de variáveis em estudo	45
Tabela 6 Distribuição de frequências por intervalo de idade dos receptores	56
Tabela 7 Distribuição de frequências por intervalo de peso dos receptores	57
Tabela 8 Distribuição de frequências por intervalo de escore Z do peso para a idade	57
Tabela 9 Distribuição de frequências por intervalo de escore Z da estatura para a idade	58
Tabela 10 Distribuição de frequências das doenças que motivaram o transplante	59
Tabela 11 Distribuição de frequências das principais complicações apresentadas pelos receptores antes do transplante	59
Tabela 12 Distribuição dos valores mínimos, máximos, médias e medianas das variáveis BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia, INR, TTPA, fator V e TFG	60
Tabela 13 Distribuição de frequências por intervalo de BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia, INR, TTPA, fator V e TFG	61
Tabela 14 Distribuição de frequências por intervalo de idade dos doadores	62
Tabela 15 Distribuição de frequências por intervalo de peso dos doadores	62
Tabela 16 Distribuição de frequências por intervalo de razão peso do doador/peso do receptor	63
Tabela 17 Distribuição de frequências das causas dos óbitos dos doadores	63
Tabela 18 Distribuição de frequências das características relacionadas aos transplantes..	64

Tabela 19 Distribuição de frequências dos modelos prognósticos Child-Pugh, Malatack, Rodeck, UNOS e PELD	65
Tabela 20 Dia do óbito após o Tx, causa do óbito, resultados das necropsias ou dos exames anatomopatológicos	66
Tabela 21 Ocorrência de óbito e características demográficas	67
Tabela 22 Ocorrência de óbito e principais complicações apresentadas pelos receptores antes do transplante	70
Tabela 23 Ocorrência de óbito e BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia e INR	71
Tabela 24 Ocorrência de óbito e TTPA, fator V e TFG	71
Tabela 25 Ocorrência de óbito e características relacionadas aos doadores e aos transplantes: variáveis categóricas	73
Tabela 26 Ocorrência de óbito e características relacionadas aos doadores e aos transplantes: variáveis contínuas	74
Tabela 27 Ocorrência de óbito e modelos prognósticos para doentes hepáticos crônicos.	77
Tabela 28 Ocorrência de óbito e modelo PELD	77
Tabela 29 Comparações entre as BT e BNC e a idade do receptor	78
Tabela 30 Comparações entre AVB e outras indicações de transplante hepático	81
Tabela 31 Comparações entre os primeiros 22 e os últimos 23 transplantes e a idade do receptor, a idade do doador e o tempo de isquemia	82
Tabela 32 Comparações entre os primeiros 22 e os últimos 23 transplantes e a idade do receptor, a idade do doador, a AVB e o tipo de enxerto	82
Tabela 33 Idade dos receptores e dos doadores desde 1995 até 2001	83
Tabela 34 Regressão logística: fatores de risco relacionados ao óbito em 7 dias	83
Tabela 35 Estudos com 30 ou mais casos que relatam mortalidade em 7 dias após o transplante hepático pediátrico	97

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Formas de avaliação dos resultados do transplante hepático	15
Quadro 2 Fatores de risco para o resultado do transplante hepático	19
Quadro 3 Classificação de Child-Pugh	49
Quadro 4 Classificação de Malatack	50
Quadro 5 Equação do PELD	51
Quadro 6 Classificação PELD	51

RESUMO

No próximo ano, completam-se 40 anos desde a primeira tentativa de transplante hepático (TxH) em seres humanos. Há quase 20 anos, o transplante (Tx) tornou-se uma opção terapêutica real para os pacientes portadores de doença hepática terminal. Atualmente, o TxH é o tratamento de escolha para diversas enfermidades hepáticas, agudas ou crônicas. Dos transplantes realizados na Europa ou nos EUA, em torno de 12% dos pacientes são crianças e adolescentes. No Brasil, 20,9% dos pacientes transplantados de fígado em 2001 tinham até 18 anos de idade e, destes, 60,7% tinham 5 anos ou menos.

O objetivo do TxH é a manutenção da vida dos pacientes com doença hepática irreversível, e a principal forma de avaliação de sucesso é a sobrevida após o Tx. A primeira semana que se segue ao TxH, apesar dos excelentes progressos dos últimos anos, continua sendo o período mais crítico. A maioria dos óbitos ou das perdas do enxerto ocorrem nas primeiras semanas, em particular, nos primeiros 7 dias de TxH.

Diversos fatores de risco para o resultado do TxH podem ser identificados na literatura, porém há poucos estudos específicos do Tx pediátrico. As crianças pequenas apresentam características particulares que os diferenciam do Tx nos adultos e nas crianças maiores.

Com o objetivo de identificar fatores de risco para o óbito nos 7 primeiros dias após os transplantes hepáticos eletivos realizados em 45 crianças e adolescentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre março de 1995 e agosto de 2001, foi realizado um estudo de caso-controle. Entre os 6 casos (13,3%) e os 39 controles foram comparadas características relacionadas ao receptor, ao doador e ao procedimento cirúrgico e modelos prognósticos.

Das variáveis relacionadas ao receptor, o gênero, o escore Z do peso e da estatura para a idade, a atresia de vias biliares, a cirurgia abdominal prévia, a cirurgia de Kasai, a história de ascite, de peritonite bacteriana espontânea, de hemorragia digestiva e de síndrome hepatopulmonar, a albuminemia, o INR, o tempo de tromboplastina parcial ativada e o fator

V não foram associados com o óbito na primeira semana. A mortalidade inicial foi maior nas crianças com menor idade ($p=0,0035$), peso ($p=0,0062$) e estatura ($p<0,0001$), bilirrubinemia total (BT) ($p=0,0083$) e bilirrubinemia não conjugada (BNC) ($p=0,0024$) elevadas, e colesterolemia reduzida ($p=0,0385$). Os receptores menores de 3 anos tiveram um risco 25,5 vezes maior de óbito que as crianças maiores (IC 95%: 1,3–487,7). A chance de óbito após o Tx dos pacientes com BT superior a 20 mg/dL e BNC maior que 6 mg/dL foi 7,8 (IC95%: 1,2–50,1) e 12,7 (IC95%: 1,3–121,7) vezes maior que daqueles com níveis inferiores, respectivamente.

Das características relacionadas ao doador e ao Tx, as variáveis gênero, doador de gênero e grupo sanguíneo ABO não idênticos ao do receptor, razão peso do doador/receptor, causa do óbito do doador, enxerto reduzido, tempo em lista de espera e experiência do Programa não foram associados com o óbito nos primeiros 7 dias. Transplantes com enxertos de doadores de idade até 3 anos, ou de peso até 12 Kg representaram risco para o óbito dos receptores 6,8 (IC95%: 1,1–43,5) e 19,3 (IC95%: 1,3–281,6) vezes maior, respectivamente. O tempo de isquemia total foi em média de 2 horas maior nos transplantes dos receptores não sobreviventes ($p=0,0316$).

Os modelos prognósticos Child-Pugh, Rodeck e UNOS não foram preditivos do óbito. Os pacientes classificados como alto risco no modelo de Malatack apresentaram razão de chances para o óbito 18,0 (IC95%: 1,2–262,7) vezes maior que aqueles com baixo risco. A mortalidade na primeira semana foi associada a valores elevados do escore PELD. O risco de óbito foi de 11,3 (IC95%: 1,2–107,0) nas crianças com valor do PELD maior que 10.

As crianças pequenas e com maior disfunção hepática apresentaram maior risco de óbito precoce. Doador de pequeno porte e prolongamento do tempo de isquemia também foram associados à mortalidade. Somente os modelos de Malatack e PELD foram preditivos da sobrevida.

SUMMARY

The first attempt to perform a liver transplant (LTx) in human beings was made almost 40 years ago. For 20 years now, transplants (Tx) have been an actual therapeutic option for patients with terminal liver disease. LTx is currently the treatment of choice for various liver diseases, both acute and chronic. About 12% of all recipients in Europe and the USA are children and adolescents. In Brazil, 20.9% of the recipients of liver transplants in 2001 were 18 years old or younger, and 60.7% of them were younger than 5 years.

The purpose of LTx is to preserve the life of patients with irreversible hepatic disease, and the principal measurement of success is survival after Tx. The first week after LTx is the most critical period, although remarkable improvement has been made in the last years. Most deaths or graft losses occur in the first weeks, especially in the first seven days after LTx.

Reference to several risk factors for failure of LTx may be found in literature, but there are few studies that focus on pediatric Tx. Small children have specific characteristics, and Tx in small children is different from that performed in adults and older children.

We conducted a case-control study to identify risk factors for death in the first seven days post elective liver transplant in 45 children and adolescents in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, from March 1995 to August 2001. Characteristics associated with recipient, donor, surgical procedures, and prognostic models were compared for 6 (13.3%) cases and 39 controls.

Of the recipient's variables, gender, weight-for-age and height-for-age Z scores, bile duct atresia, previous abdominal surgery, Kasai surgery, history of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, digestive hemorrhage, or hepatopulmonary syndrome, as well as albuminemia, INR, activated partial thromboplastin time, and factor V, were not associated with death in the first week. Initial mortality was higher in younger children ($p = 0.0035$), and significantly associated with weight ($p = 0.0062$), height ($p < 0.0001$), total bilirubinemia (TB)

($p=0.0083$) and unconjugated bilirubinemia (UCB) ($p=0.0024$), and hypocholesterolemia ($p=0.0385$). Recipients younger than three years had a 25.5-fold greater risk of death than older children (95% CI: 1.3-487.7). The chances of death after Tx for patients with TB higher than 20 mg/dL and UCB higher than 6 mg/dL were, respectively, 7.8 (95 % CI: 3.2-50.1) and 12.7 (95% CI: 1.3-121.7) times greater than for patients with lower levels.

Of the variables for donor and Tx, gender, donor's gender and ABO blood group different from recipient's, donor/recipient weight ratio, cause of donor's death, reduced graft, time on waiting list, and the Program's experience were not associated with death in the first seven days. The risk for death of recipients in transplants with grafts from donors three years old or younger or donors weighing up to 12 kg was, respectively, 6.8 (95% CI: 1.1-43.5) and 19.3 (95% CI: 1.3-281.6) times greater. Ischemia time was, in average, 2 hours longer in Tx of recipients who did not survive ($p=0.0316$).

Child-Pugh, Rodeck and UNOS prognostic models were not predictive of death. Patients classified as high risk according to the Malatack model had an odds ratio for death 18.0 (95% CI: 1.2-262.7) times greater than low risk patients. Mortality in the first week was associated with high PELD scores. Risk of death was 11.3 (95% CI: 1.2-107.0) times greater in children with PELD scores higher than 10.

Small children with more severe hepatic dysfunction had a greater risk of early death. The variables "small donor" and "longer ischemia time" were also associated with mortality. Only the Malatack and PELD models were predictive of survival.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇA HEPÁTICA NA CRIANÇA

O reconhecimento da natureza ímpar das doenças hepáticas que afetam lactentes e crianças, e a compreensão da importância das variações fisiológicas que ocorrem no fígado em desenvolvimento exigiram estratégias específicas de diagnóstico e de manejo e encorajaram o rápido crescimento da hepatologia pediátrica (BALISTRERI, 2000).

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano. Pesa entre 1200 a 1500 gramas no adulto e corresponde a cerca de 2% do peso corporal (DESMET, 2001). Na criança é relativamente maior e, segundo SHERLOCK & DOOLEY (2002), equivale até a 5,5% do peso corporal do recém-nascido (RN).

O fígado do RN normal é imaturo do ponto de vista fisiológico e poderá levar de semanas a meses para atingir a plenitude de suas funções. Durante o período de gestação, a placenta e o fígado materno suprem as necessidades fetais. Nas primeiras 4 semanas de vida, o metabolismo de drogas, toxinas e xenobióticos é muito diferente do do adulto e, particularmente nos prematuros e nos lactentes pequenos, há maior propensão a lesões hepáticas de origem infecciosa, medicamentosa e nutricional (MOWAT, 1994a). Diversas enfermidades apresentadas por adultos podem afetar, de forma semelhante, o fígado de crianças e de adolescentes, mas as crianças e os lactentes também manifestam algumas doenças com características particulares. A hepatite viral B no RN, por exemplo, desenvolve curso dramaticamente diverso da evolução da mesma infecção quando atinge escolares ou adultos (NG & BALISTRERI, 1999).

Na clínica pediátrica geral, as doenças do fígado são relativamente raras. Estima-se que durante a infância 1 em cada 1000 a 6000 crianças nos Estados Unidos da América (EUA) podem ser afetadas por doença hepática, excluindo-se deste cálculo as hepatites infecciosas

agudas. Na prática gastroenterológica pediátrica, as enfermidades hepáticas constituem apenas uma pequena fração dos atendimentos, sendo as crianças pequenas as mais afetadas. EL-YOUSSEF & WHITINGTON (1998) afirmaram que, do total de crianças com hepatopatia, as menores de 2 anos correspondem a 80% dos óbitos ou dos pacientes que necessitam de transplante hepático (TxH). SILVEIRA *et al.* (1993b) relataram que as doenças hepatobiliares foram a terceira (9%) causa básica de morte de crianças hospitalizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de 1986 a 1992. A maioria (65%) dessas crianças apresentavam idade igual ou inferior a 2 anos quando do óbito, e a atresia de vias biliares (AVB) foi a moléstia hepatobiliar mais freqüente (53%) (SILVEIRA *et al.*, 1993b). Na tabela 1, abaixo, estão relacionadas as 10 doenças hepáticas mais comuns (+95%) que, segundo EL-YOUSSEF & WHITINGTON (1998), afetam as crianças nos EUA.

Tabela 1 – Doenças hepáticas mais comuns em crianças

1. Atresia de vias biliares
2. Hepatite neonatal idiopática
3. Síndrome de Alagille
4. Colestase intra-hepática familiar progressiva
5. Hepatite crônica auto-imune
6. Hepatite viral crônica C e B
7. Colangite esclerosante primária
8. Fibrose hepática congênita
9. Trombose extra-hepática de veia porta
10. Deficiência de alfa-1-antitripsina

Fonte: EL-YOUSSEF & WHITINGTON (1998)

Desta lista, observa-se que grande parte das enfermidades apresenta-se clinicamente, já nos primeiros meses de vida, por colestase. A freqüência da icterícia colestática é difícil de ser estimada, pois depende do critério adotado. DICK & MOWAT (1985) na Inglaterra, utilizando como critério a persistência de hiperbilirrubinemia conjugada por mais de 2 semanas, verificaram uma incidência de colestase neonatal de 1 em cada 2500 nascimentos vivos.

A doença hepática mais freqüente que afeta crianças é a AVB, sendo a mais comum causa de colestase crônica na infância (BALISTRERI, 2000; OHI, 2000). Isoladamente, a AVB é a doença motivadora para a realização de um grande número de transplantes hepáticos em crianças e, por isso, será tratada em maiores detalhes neste capítulo. Sua causa permanece desconhecida. A grande freqüência de diferentes malformações associadas sugere que a AVB possa resultar de distintos mecanismos etiopatogênicos (SILVEIRA *et al.*, 1991), e que fatores imunogenéticos tenham um papel determinante na suscetibilidade à AVB (SILVEIRA *et al.*, 1993a). Provavelmente, a AVB é resultante de um processo heterogêneo em que um insulto inicial (infeccioso, isquêmico ou tóxico) precipita uma severa destruição inflamatória dos ductos biliares nos pacientes geneticamente suscetíveis (OHI, 2000).

A AVB tem distribuição universal, e estima-se que afeta de 1 em cada 8000 a 12000 nascimentos vivos (BALISTRERI, 2000). É provável que ocorram aproximadamente 500 novos casos a cada ano nos EUA (STARZL *et al.*, 1983) e 80 novos casos por ano na Alemanha (BURDELSKI, 1995). No Japão, foi evidenciada uma média anual de 108 novos casos na última década (OHI, 2000). A incidência na França é de aproximadamente 80 novos casos por ano, com um caso para cada 10.000 nascimentos (ALAGILLE, 1987). No Reino Unido, no período de março de 1993 a fevereiro de 1995, 93 novos casos de AVB foram confirmados, sendo 1 caso para 16700 nascimentos vivos (MCKIERNAN *et al.*, 2000).

A criança portadora de AVB, quanto não submetida à porto-enterostomia ou a TxH, invariavelmente evoluiu para colestase crônica, cirrose biliar, prurido, desnutrição e óbito em até 2 anos. A média da sobrevivência das crianças não tratadas é de 8 a 11 meses (MOWAT, 1994b; RYCKMAN *et al.*, 1998).

O encaminhamento precoce das crianças com colestase neonatal permanece um grande desafio aos pediatras e hepatologistas pediátricos, pois a idade é um dos principais fatores para o sucesso da cirurgia. No Reino Unido, cerca de 40% das 50 crianças com AVB, operadas entre os anos de 1985 e 1987, foram referidas para investigação após a oitava semana de vida (MIELI-VERGANI *et al.*, 1989). No estudo de SANTOS *et al.* (1997) em Porto Alegre, somente 26,5% de 49 lactentes com colestase iniciaram a investigação com menos de 8 semanas de vida. No recente relato de JESUS & MONTEIRO (2000), no Rio de Janeiro, os autores demonstraram que, de 8 crianças submetidas à cirurgia de Kasai, nenhuma foi realizada antes de 45 dias de vida, e somente uma antes de 60 dias.

Segundo ALAGILLE (1987), apenas 25% das crianças operadas de AVB podem ser consideradas curadas, embora permaneçam com cirrose biliar não progressiva e hipertensão portal. Os 75% restantes são candidatos a TxH: a) necessitarão de transplante (Tx) no primeiro ano de vida por apresentarem falha imediata na obtenção do fluxo biliar (40%); b) o TxH será necessário entre 2 e 5 anos de idade por persistirem colestáticos, apesar de apresentarem sucesso parcial da porto-enterostomia (30%); c) necessitarão de Tx entre 5 e 10 anos de vida devido à colestase recorrente e/ou hipertensão porta (5%) (ALAGILLE, 1987). A sobrevivência atuarial em 5 anos de crianças submetidas à porto-enterostomia não é igual nos diversos centros e varia de 32 a 61% (OHI, 2000).

As outras enfermidades hepáticas relacionadas na tabela 1 são, com exceção das hepatites virais, menos frequentes do que a AVB. Algumas são de origem genética (ex.:

deficiência de alfa1-antitripsina), outras adquiridas (ex.: hepatite viral B), e há um grupo cuja entidade ainda não está definida e, por isso, é denominada de hepatite neonatal idiopática.

O desenvolvimento do Tx de fígado possibilitou a cura de diversas doenças hepáticas e constitui-se, atualmente, no tratamento definitivo da maioria das enfermidades de evolução progressiva e irreversível, sejam agudas ou crônicas (STARZL *et al.*, 1987; SIEDERS *et al.*, 2000; FEICKERT *et al.*, 2001).

1.2. TRANSPLANTE HEPÁTICO

1.2.1. Histórico

O Tx ortotópico de fígado consiste na retirada do fígado doente e na implantação do enxerto, no sítio original. Os primeiros transplantes hepáticos em animais foram efetuados em 1955 por C. Stuart Welch (STARZL, 1996) e em 1956 por Jack Cannon (STARZL *et al.*, 1982). Em 1º de março de 1963, foi realizado o primeiro TxH em seres humanos por Starzl na Universidade do Colorado em Denver. O receptor era um menino de 3 anos de idade portador de AVB. Ele morreu antes de a operação ser completada. Nos meses seguintes, mais 4 pacientes foram transplantados, todos sem êxito (STARZL *et al.*, 1982). Tentativas isoladas também foram feitas em Boston (1963) e Paris (1964), ambas sem sucesso. Vinte e três dias foi o máximo de sobrevida conseguida nesses 7 primeiros casos (STARZL, 1996). O primeiro TxH com êxito ocorreu em 23 de julho de 1967, executado por Starzl em uma menina de 19 meses de idade, portadora de hepatoma, e que sobreviveu por 13 meses, morrendo das metástases do tumor original (STARZL *et al.*, 1987). Em maio de 1967, Roy Calne da Universidade de Cambridge transplantou o primeiro paciente na Inglaterra. Rudolf Pichlmayr iniciou o TxH em Hannover, na Alemanha, em 1972 e Henri Bismuth em Paris, na França, em 1974 (STARZL, 1996).

De 1967 a 1979, a equipe de Starzl realizou TxH em 170 pacientes (STARZL, 1996), contudo os resultados não eram encorajadores, pois de 50 a 75% dos pacientes morriam durante o 1º ano de pós-operatório (STARZL *et al.*, 1987). Segundo STARZL *et al.*, (1981), as mortes se concentravam nos primeiros meses de Tx e estavam relacionadas a erros técnicos e de manejo e às altas doses de corticoesteróides necessárias à imunossupressão.

Em 1979, iniciou-se o uso clínico no TxH da ciclosporina, droga extraída do fungo *Tolypocladium inflatum Gams* por Borel, em 1976, e testada anteriormente por Calne, em 1978, no Tx renal (CALNE *et al.*, 1979). A introdução da ciclosporina no esquema imunossupressor diminuiu os óbitos nos primeiros meses pós-Tx, e a sobrevida dos pacientes em 1 ano aumentou para mais de 70% (STARZL *et al.*, 1987).

Em junho de 1983, durante a conferência do *National Institute of Health* dos EUA, após a exposição da experiência de 4 centros de 4 países (EUA, Inglaterra, Alemanha e Holanda) que totalizava 531 casos, ficou definido, por consenso, que o TxH perderia seu caráter experimental e passaria a ser considerado uma alternativa terapêutica válida para os doentes hepáticos (NIHC, 1984). Foi o impulso para a criação de vários novos centros de Tx e, desde então, o número de candidatos, de transplantes e de centros transplantadores aumentou várias vezes. Entre 1988 e 1998, o número de transplantes feitos anualmente nos EUA aumentou de 1713 para 4487, e o número de centros de 59 para 116 (SMITH *et al.*, 1999). No período de 10 anos, entre janeiro de 1988 e dezembro de 1997, foram realizados 26450 transplantes em 25370 pacientes de 113 centros de 18 países associados ao *European Liver Transplant Registry*. É mais de 12 vezes o número de transplantes ocorridos nos 20 anos anteriores (2116) (ADAM *et al.*, 2000). Mais de 40000 pacientes foram transplantados em todo o mundo durante a década de 1980 (ASFAR *et al.*, 1996).

O refinamento das técnicas cirúrgicas e anestésicas, o aperfeiçoamento dos protocolos de imunossupressão, a melhor preservação dos enxertos e o aprimoramento dos critérios de

seleção resultaram na diminuição da mortalidade e na elevação da sobrevida no primeiro ano de Tx para 75 a 80% (ASFAR *et al.*, 1996; ADAM *et al.*, 2000). Como conseqüência, houve aumento do leque de indicações e do número de candidatos, expondo a questão da carência de doadores e da necessidade de critérios de alocação dos órgãos mais precisos. Enquanto o número de Tx realizados nos EUA passava de 1713 a 4058 (2,4 vezes), no período entre 1988 e 1996, o número de candidatos aumentava de 616 para 7467 (mais de 12 vezes), e o número de mortos em lista de espera aumentava quase 5 vezes (KEEFFE, 1998).

1.2.2. Transplante Hepático no Brasil e no Rio Grande do Sul

No Brasil, 5 tentativas de TxH foram realizadas entre 1968 e 1972, todas sem sucesso (MIES *et al.*, 1998). Novas tentativas iniciaram-se em 1985, e o primeiro TxH bem-sucedido na América Latina deu-se no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, realizado pela equipe da Unidade do Fígado no dia 1º de setembro de 1985 (MIES, 1998). Em 1988, o mesmo grupo descreveu o primeiro TxH com doador vivo (RAIA *et al.*, 1989).

O segundo grupo a executar o TxH com êxito no Brasil foi o do Instituto da Criança, também do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em setembro de 1989 (MAKSOUUD *et al.*, 1991).

No Rio Grande do Sul, o primeiro TxH foi efetivado no Hospital São Francisco da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em junho de 1991 (CANTISANI *et al.*, 1996) e, em 1995, a equipe do Programa de Transplante Hepático Infantil (THI) do HCPA realizou o primeiro TxH pediátrico (FERREIRA *et al.*, 1998).

De dois centros ativos no Brasil em 1990, houve evolução para 40 em 2001, e o número anual de Tx passou de 11 para 560 no mesmo período. Atualmente, no Rio Grande do Sul, o

TxH é realizado em três instituições, duas em Porto Alegre e uma em Passo Fundo (MIES *et al.*, 1998; ABTO, 2001).

1.2.3. Transplante Hepático em Crianças

Conforme já referido, as crianças estão presentes desde os primeiros transplantes hepáticos executados em seres humanos. O primeiro Tx foi realizado em um menino de 3 anos em 1963, e o primeiro sucesso foi alcançado em uma menina de 19 meses de vida em 1967 (STARZL *et al.*, 1987; SCHAFER, 2001).

Nas primeiras duas décadas do TxH, os receptores com idade de 18 anos ou menos representavam cerca de 30% do total de transplantes hepáticos feitos no mundo, embora, em Pittsburgh, no mesmo período, significassem quase 47% dos pacientes transplantados (SCHARSCHMIDT, 1984). Nos EUA, dos aproximadamente 4000 transplantes hepáticos ocorridos em 1997, 13% dos pacientes tinham 18 anos ou menos (BUCUVALAS & RYCKMAN, 1999). As crianças até 15 anos de idade totalizavam 11,3% dos 22600 transplantes registrados no *European Liver Transplant Registry* desde 1968 até 1999 (BURDELSKI *et al.*, 1999). Do total dos 560 transplantes hepáticos efetivados no Brasil em 2001, 117 (20,9%) pacientes tinham até 18 anos de idade e, destes, 71 (60,7%) tinham até 5 anos (ABTO, 2001).

De 1963 a 1979, 86 crianças foram transplantadas em Denver, com sobrevida geral de 21% (STARZL *et al.*, 1982). Em 1983, STARZL *et al.* descreveram que a sobrevida mais longa no pós-TxH era de 13 anos. Neste caso, o paciente tinha 4 anos no momento do Tx. Outros 6 pacientes mencionados, que tinham mais de 10 anos de TxH, eram crianças por ocasião do Tx.

Já na era da ciclosporina, GARTNER *et al.* (1984) fizeram o primeiro relato de TxH somente em crianças. Das 47 crianças transplantadas, com idade entre 7 meses e 18 anos, 30 (63,8%) sobreviveram no mínimo 6 meses.

A história natural das doenças hepáticas na criança define a distribuição bimodal da idade dos receptores pediátricos. BURDELSKI (1995) estimou que, em cada 2 milhões de habitantes, 2 pacientes pediátricos necessitem de TxH a cada ano. Lactentes e crianças nos primeiros 2 anos de vida representam os pacientes com AVB e com erros inatos do metabolismo com evolução rapidamente progressiva, como a tirosinemia. Outros erros inatos do metabolismo, como deficiência de alfa-1-antitripsina, e cirrose após hepatite viral se apresentam para o TxH em crianças de maior idade ou já na adolescência (ALONSO & RYCKMAN, 1998; BALISTRERI, 1998).

A principal indicação de TxH pediátrico permanece sendo a AVB que corresponde a cerca de 50% das crianças submetidas ao Tx (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986a; SHAW *et al.*, 1989a; STOCK *et al.*, 1989; BILIK *et al.*, 1993). Das primeiras 65 crianças e adolescentes avaliados para o TxH no HCPA até 1996, 30 (46,2%) eram portadores de AVB (FERREIRA *et al.*, 1997). Embora o leque de indicações venha sendo constantemente ampliado nos últimos anos, raramente pacientes com doença hepática secundária à doença sistêmica, como a fibrose cística ou o tumor hepático maligno primário, apresentam-se como candidatos a TxH (BURDELSKI, 1994; BALISTRERI, 1998). As principais enfermidades que levam à necessidade do TxH na faixa etária pediátrica estão relacionadas na tabela 2.

Até recentemente, eram consideradas contra-indicações absolutas ao TxH em crianças:

- 1) soropositividade para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- 2) tumor maligno extra-hepático irresssecável;
- 3) metástases hepáticas;
- 4) doença terminal progressiva não hepática;
- 5) septicemia não controlada;
- 6) doença neurológica irreversível.

Tabela 2 – Indicações para transplante hepático em crianças

I. Doenças obstrutivas do trato biliar A. Atresia de vias biliares (~50%) B. Colangite esclerosante
II. Doenças Metabólicas (~20%) A. Deficiência de alfa-1-antitripsina B. Tirosinemia C. Glicogenose tipo IV e, raramente, tipo I e III D. Doença de Wilson E. Doença neonatal do armazenamento do ferro F. Miscelânea
III. Colestase intra-hepática (~5%) A. Colestase intra-hepática familiar (Doença dos Byler) B. Síndrome de Alagille C. Ductopenia não sindrômica D. Hepatite neonatal idiopática
IV. Hepatite aguda e crônica A. Insuficiência hepática aguda (~10%) 1. Hepatite viral aguda 2. Hepatite induzida por drogas ou tóxica B. Hepatite crônica / cirrose (~5%) 1. Pós-viral 2. Auto-imune 3. Idiopática
V. Tumores (~1%) A. Hepatoblastoma B. Carcinoma hepatocelular C. Sarcoma D. Hemangio-endotelioma
VI. Miscelânea (1-2%) A. Cirrose criptogênica B. Fibrose hepática congênita C. Doença de Caroli D. Fibrose cística E. Cirrose secundária à nutrição parenteral prolongada

Fonte: BALISTRERI, 2000

Condições que podem ser consideradas contra-indicações relativas e que devem ser avaliadas individualmente incluem: 1) infecção sistêmica avançada ou parcialmente tratada; 2) encefalopatia hepática avançada (grau IV); 3) anormalidades psicossociais graves; 4) trombose venosa portal que se estende até o sistema venoso mesentérico (BALISTRERI, 1998; GHOBRIAL *et al.*, 2001). As contra-indicações devem ser analisadas não apenas no momento da avaliação inicial, mas também em intervalos regulares durante o período de espera para o Tx (GHOBRIAL *et al.*, 2001).

Durante a primeira década dos transplantes hepáticos era incomum a realização do procedimento em crianças muito pequenas. Os pacientes com menos de 10 quilogramas (Kg) correspondiam somente a 10% do total das crianças transplantadas, e muitos centros não aceitavam-nos como candidatos. (ESQUIVEL *et al.*, 1987; STARZL *et al.*, 1987). Além da escassez de doadores de tamanho adequado, que limitava o acesso dos lactentes ao TxH, o grande número de dificuldades técnicas secundárias às pequenas estruturas a serem anastomosadas complicava o procedimento cirúrgico (STARZL *et al.*, 1987; RYCKMAN *et al.*, 1991).

A introdução da técnica de redução do enxerto hepático, em 1983, por Bismuth, e em 1984, por Broelsch, na qual um fígado doado é ressecado *ex-vivo* para criar um enxerto para um receptor pequeno, diminuiu a disparidade no suprimento de órgãos entre crianças e adultos (BISMUTH & HOUSSIN, 1984; DE HEMPTINNE *et al.*, 1987a e 1987b; BROELSCH *et al.*, 1988a e 1988b; RYCKMAN *et al.*, 1991). Aceita-se que o lobo esquerdo hepático pode ser implantado em um receptor com peso corporal até 4 vezes menor que o peso do doador, e o segmento lateral esquerdo do fígado pode ser usado em um receptor com peso 8 a 10 vezes menor que o do doador (RYCKMAN *et al.*, 1991).

A partir da consolidação da redução do enxerto hepático, novas técnicas foram desenvolvidas, como o *split liver* e a hepatectomia parcial de doador vivo. No *split liver*, um

figado de um doador cadáver adulto é dividido em 2 enxertos: o lobo direito é, usualmente, implantado em um adulto; e o esquerdo, em uma criança (BUSUTTIL & GOSS, 1999; OTTE, 2001).

Os primeiros transplantes hepáticos com enxerto bipartido foram realizados por PICHLMAYR *et al.*(1988) e BISMUTH *et al.* (1989). O conceito de dividir um fígado em 2 enxertos é simples na teoria, porém de difícil execução prática, devido às limitações que restringem sua aplicação (OTTE, 2001; TESTA *et al.*, 2001). Relatos recentes têm demonstrado que, quando executados em pacientes eletivos, a sobrevida do enxerto e do receptor podem ser semelhantes à do Tx com enxertos inteiros (GOSS *et al.*, 1997; BUSUTTIL & GOSS, 1999; CHARDOT *et al.*, 1999; SINDHI *et al.*, 1999). Entretanto, a utilização da técnica de *split liver* ainda se constitui em maior risco para perda do enxerto, como mostra estudo do SPLIT (*Studies of Pediatric Liver Transplantation*) Group Research (2001). Tal discrepância pode ser atribuída à maior necessidade de treinamento cirúrgico para a aplicação da técnica e refletir a curva de aprendizado, conforme demonstrou o estudo de ADAM *et al.* (2000), em que centros mais experientes apresentavam melhor sobrevida.

O Tx com doador vivo foi originalmente aplicado por Raia e colaboradores em São Paulo, em 1988 (RAIA *et al.*, 1989). A possibilidade de programação do TxH com doador vivo permite sua realização sob melhores condições e com tempo de isquemia mínimo (TESTA *et al.*, 2001). Os resultados têm sido excelentes, com sobrevida, inclusive, superior à dos enxertos com doador cadáver, particularmente em receptores menores de 1 ano de idade (SINDHI *et al.*, 1999). A aplicação do Tx com doador vivo tem crescido e, no ano 2000, correspondeu a mais de 16% dos transplantes hepáticos cadastrados pelo SPLIT Group Research (2001) e em 15,9% dos realizados no Brasil em 2001 (ABTO, 2001).

A difusão das técnicas de redução, *split liver* e Tx com doador vivo, permitiu maior oferta de enxertos para as crianças pequenas e aumentou sua fração de participação. A média

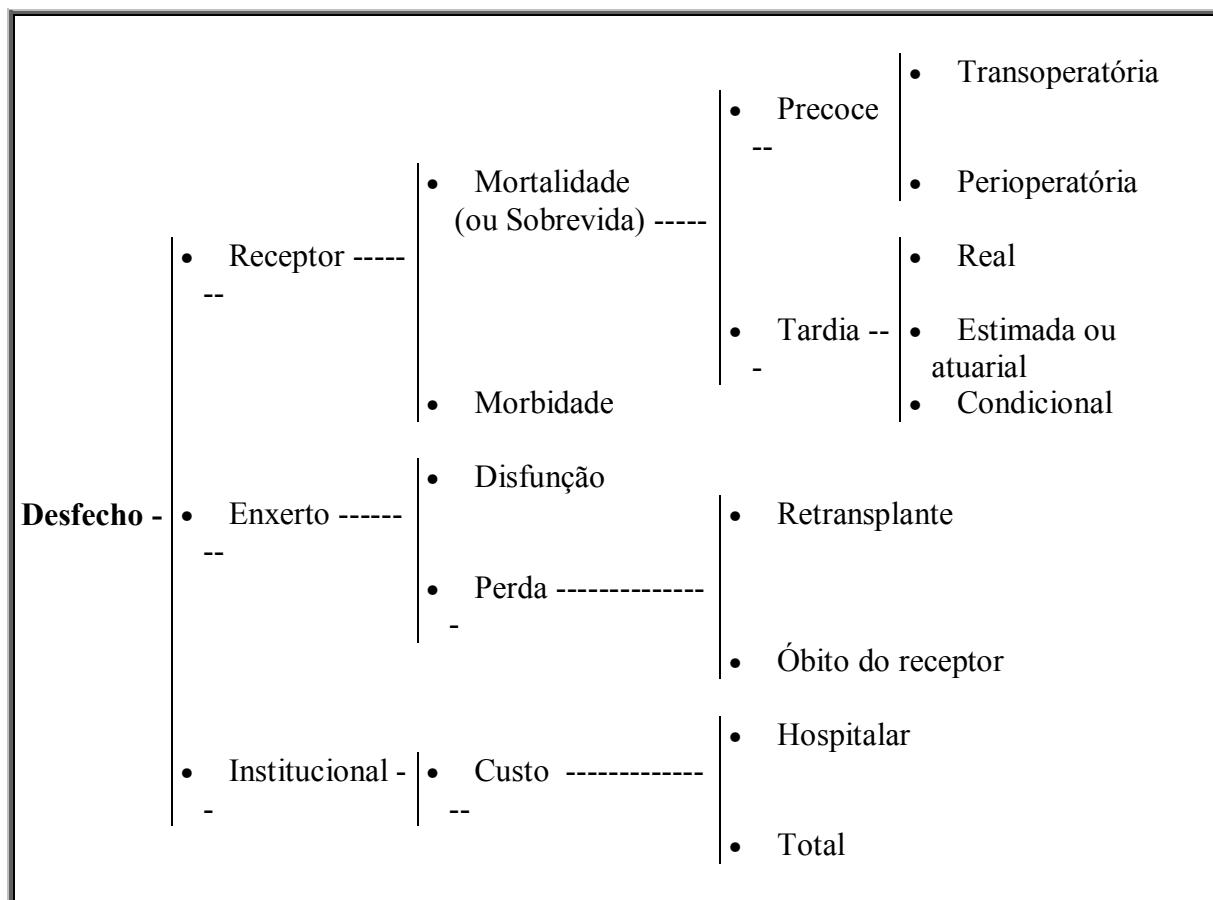
da idade foi reduzida de 8,2 para 4,2 anos, e a média do peso de 30 para 15 Kg, sendo que a mortalidade em lista de espera, que atingia 29%, caiu para menos de 1%. Atualmente, as crianças pequenas, com peso corporal inferior a 10 Kg e com idade menor de 2 anos, podem corresponder a mais da metade dos transplantes hepáticos em alguns centros (RYCKMAN *et al.*, 1991; BILIK *et al.*, 1993; KUANG *et al.*, 1996; BURDELSKI *et al.*, 1999; TESTA *et al.*, 2001). Quase 60% das crianças que estão aguardando TxH têm menos que 5 anos de idade (BUCUVALAS & RYCKMAN, 1999).

1.3. RESULTADOS DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS

1.3.1. Mortalidade Precoce e Tardia

O principal objetivo da realização do TxH é proporcionar a manutenção da vida aos pacientes com doença hepática irreversível. O Tx busca, também, melhorar a qualidade de vida, reabilitar os pacientes e, especificamente nas crianças, permitir crescimento e desenvolvimento mais adequados (BALISTRERI, 1998; KEEFFE, 2001). Para MARINO *et al.* (1998), o resultado do TxH é um fenômeno complexo, consequência da interação de dois diferentes sistemas biológicos – o doador e o receptor.

O sucesso do TxH pode ser avaliado de diversas formas, como mortalidade em lista, sobrevida do receptor ou do enxerto, número e gravidade das complicações e qualidade de vida após o Tx (quadro 1). Também pode ser mensurado em vários momentos, que incluem o período pré-Tx, o TxH e o período de recuperação perioperatório, retorno à saúde funcional e resultado a longo prazo. Em cada fase, o paciente e a equipe de saúde enfrentam desafios diferentes (BUCUVALAS & RYCKMAN, 1999). A experiência clínica indica que a sobrevida após o TxH parece ter duas fases, freqüentemente descritas como mortalidade precoce e tardia (ROBERTS *et al.*, 1989).

Quadro 1 – Formas de avaliação dos resultados do transplante hepático

Procedimentos cirúrgicos de alto risco, como o TxH, têm o seu sucesso avaliado, inicialmente, através da sobrevida e da morbidade no período pós-operatório imediato, pois é o período mais crítico, em que há maior mortalidade e maior morbidade (RYCKMAN *et al.*, 1999). A maioria dessas complicações, que podem ser classificadas, de uma maneira geral, em disfunção do enxerto, complicações cirúrgicas e clínicas, são determinantes do resultado final do Tx. O manejo dos cuidados intensivos e a monitorização das potenciais complicações também possuem um papel crítico no sucesso do TxH. A maioria dos óbitos ou perdas do enxerto ocorrem precocemente nas primeiras semanas de Tx e, em particular, nos primeiros 7 dias (GANSCHOW *et al.*, 2000; EVERSON & KAM, 2001). Em algumas séries, 70 a 90% das mortes ocorreram nos primeiros 7 dias (BARROSO GARCIA DE SILVA *et al.*, 1986; CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; YANDZA *et al.*, 1992). Mesmo em publicações mais

recentes, como a de BELLE & DETRE (1993) e GANSCHOW *et al.* (2000), a maior taxa de mortalidade é registrada na primeira semana de TxH.

Em 1989, SHAW *et al.* (1989b) propuseram uma classificação para as causas de óbitos ocorridos no pós-Tx, dividindo-a em 4 categorias:

- 1) morte diretamente relacionada com a morbidade pré-Tx do receptor;
- 2) morte causada por complicação técnica ou cirúrgica;
- 3) morte relacionada com falhas de imunossupressão;
- 4) morte por causa incomum ou, muitas vezes, imprevisível

Analisando a experiência de seu centro em Nebraska, com 101 receptores adultos e 79 crianças, entre julho de 1985 e julho de 1988, os autores observaram que, dos 42 óbitos (23,3%) ocorridos no primeiro ano de Tx, 61,9% e 76,2% das crianças e 28,6% e 57,1% dos adultos morreram nos primeiros 30 dias e 3 meses, respectivamente. Dos óbitos acontecidos nos primeiros 30 dias após o Tx, tanto em crianças como em adultos, a maioria (57,9%) foi relacionada com a categoria 1. Das crianças que morreram no primeiro mês, 53,9% e 38,5% foram classificados em categoria 1 e 2, respectivamente. Dos óbitos relacionados diretamente com a morbidade pré-Tx do receptor criança (categoria 1), 87,5% ocorreram nos primeiros 30 dias e todos em 3 meses de TxH. A totalidade dos óbitos causados por complicações técnicas ou cirúrgicas em crianças sucederam no primeiro mês. As mortes relacionadas com falha de imunossupressão (categoria 3) aconteceram entre 3 e 12 meses, tanto para crianças como para adultos. As mortes por causas incomuns ou imprevisíveis (categoria 4) ocorreram em qualquer tempo, e foi a única causa de morte de crianças após os 6 meses de Tx (SHAW *et al.*, 1989b).

BELLE & DETRE (1993), analisando os resultados de 9820 transplantes em 8501 receptores, adultos e crianças, realizados nos EUA entre 1987 e 1991, observaram que a maioria dos óbitos ocorria nas primeiras semanas após o Tx (figura 1). Durante o primeiro

mês, aconteceram 38,9% dos 2053 óbitos (24,2%) ocorridos durante o período de acompanhamento (até 1419 dias). As causas dos óbitos diferiam conforme o período analisado. Na primeira semana, doença cardiovascular, mortalidade cirúrgica, não funcionamento primário do enxerto e hemorragia eram responsáveis por 2/3 das mortes. Entre a segunda e quarta semanas, mais da metade das mortes (56,1%) eram devidas à infecção. Dos que morriam após 1 ano, mais da metade das mortes ocorriam por infecção ou doença linfoproliferativa. A recorrência da doença original foi a causa de 11,5% dos óbitos após 1 ano de Tx (BELLE & DETRE, 1993).

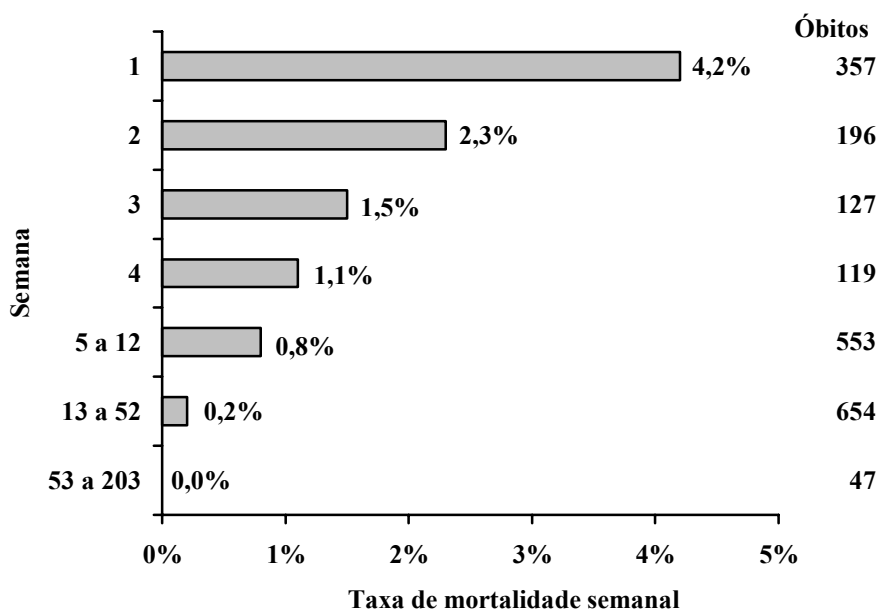


Figura 1 – Mortalidade semanal ocorrida em 1419 dias de acompanhamento de 8501 transplantes hepáticos (adaptação de BELLE & DETRE, 1993)

De acordo com YANDZA *et al.*(1992), muitas mortes de crianças transplantadas que acontecem no período perioperatório estão relacionadas a complicações técnicas (vasculares ou hemorrágicas) e à lesão cerebral nas hepatites fulminantes. A redução dessa mortalidade precoce, através do aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e do melhor manejo no pós-

operatório, tem proporcionado aumento no número de sobreviventes de longo prazo do TxH (RYCKMAN *et al.*, 1999). Entretanto, apesar da diminuição absoluta dos óbitos, a maioria das perdas dos enxerto ou dos receptores continua ocorrendo precocemente nos primeiros 3 meses de TxH, e a mortalidade e a falência do enxerto precoces permanecem perturbadoras, particularmente em crianças menores de 2 anos (JAIN *et al.*, 2000 e 2002).

Ao contrário dos primeiros anos do TxH, quando a sobrevida do paciente e do enxerto eram os principais parâmetros usados na avaliação do sucesso, os relatos mais recentes enfatizam como medidas de resultado a sobrevida a longo prazo, a morbidade pós-Tx, a utilização de recursos e a qualidade de vida (ESQUIVEL, 1996; ALONSO, 1998; KIM & DICKSON, 2001).

1.3.2. Fatores de Risco para o Resultado do Transplante

A elevação da sobrevida do TxH, a partir do início da década de 1980, e o reconhecimento do TxH como opção terapêutica, a partir de 1983, fizeram crescer não apenas o número de centros transplantadores e o número de pacientes transplantados, mas também o leque de indicações ao Tx e o número de candidatos, resultando em crescimento da lista de espera (KEEFFE, 1998). A falta de doadores suficientes para o número crescente de receptores em lista de espera aumentou o tempo de espera e o número de mortes nessa lista e desencadeou o questionamento sobre a quem deveria ser dada a prioridade na alocação dos órgãos doados (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986c; ECKHOFF *et al.*, 1995).

Diversos fatores de risco para o insucesso do TxH têm sido relatados na literatura, e os principais estão relacionados no quadro 2. A habilidade de identificar fatores de risco pré-operatórios preditivos de pior sobrevida e maior morbidade após o Tx pode ajudar no uso mais efetivo dos órgãos e melhorar os resultados após o Tx (MOR & KLINTMALN, 1996).

Quadro 2 – Fatores de risco para o resultado do transplante hepático

Fatores de risco --	• Receptor -----	<ul style="list-style-type: none"> • Idade e peso • Estado nutricional • Gravidade da doença • Indicação do Tx • Cirurgia abdominal prévia • Doenças extra-hepáticas • Características laboratoriais
	• Doador -----	<ul style="list-style-type: none"> • Gênero • Idade • Causa de óbito • Características laboratoriais e histológicas • Gênero doador-receptor não idênticos • Incompatibilidade ABO e HLA
	• Procedimento cirúrgico --	<ul style="list-style-type: none"> • Experiência • Tipo de enxerto • Solução de preservação • Tempo de preservação • Imunossupressão

ABO: grupo sanguíneo ABO; HLA: antígenos da histocompatibilidade humana

1.3.2.1. Fatores de Risco Relacionados com os Receptores1.3.2.1.1. Idade e Peso

Devido à falta de doadores adequados e às grandes dificuldades técnicas, muitos centros não aceitavam as crianças muito pequenas como candidatas a TxH (ESQUIVEL *et al.*, 1987; BEATH *et al.*, 1993b). A idade do receptor pediátrico, nessa época, era considerada o mais importante fator prognóstico isolado para o resultado do Tx (STARZL *et al.*, 1987; VACANTI *et al.*, 1987). Dentre os candidatos de pouca idade, a maioria com AVB, a técnica vascular requer grande perícia, e o risco de trombose da artéria hepática (TAH) e perda do enxerto é relativamente alto (LANGNAS *et al.*, 1991). A grande incidência de dificuldades técnicas no Tx de crianças, com idade abaixo de 1 ano, está relacionada às pequenas estruturas a serem anastomosadas (ZITELLI *et al.*, 1986; ESQUIVEL *et al.*, 1987;

OTTE *et al.*, 1990; SOKAL *et al.*, 1990; BUSUTTIL *et al.*, 1991; COX *et al.*, 1991). A TAH, principal causa de perda de enxerto ou de óbito em crianças pequenas, está diretamente relacionada ao tamanho da artéria do doador pequeno (ESQUIVEL *et al.*, 1987; TAN *et al.*, 1988; MAZZAFERRO *et al.*, 1989; BRANT DE CARVALHO *et al.*, 1991; LANGNAS *et al.*, 1991).

A sobrevida após o TxH de lactentes menores de 1 ano ou de menos de 10 Kg de peso foi de cerca de 60% nos anos 80, inferior às taxas de sobrevida das crianças maiores ou dos adultos, que atingiam de 75 a 80% (ASCHER & NAJARIAN, 1984; ESQUIVEL *et al.*, 1987; SOKAL *et al.*, 1990; BEATH *et al.*, 1993b). No final dos anos 80 e início da década de 90, melhoraram os resultados gerais dos transplantes, e a sobrevida das crianças pequenas elevou-se progressivamente (ESQUIVEL *et al.*, 1987 e 1991; SOKAL *et al.*, 1990; LYNCH *et al.*, 1992; DUNN *et al.*, 1993; BEATH *et al.*, 1993b; KALAYOGLU *et al.*, 1993; VAZQUEZ *et al.*, 1993; OTTE *et al.*, 1994). Em centros especificamente orientados às crianças, como o de Bruxelas, apesar de mais da metade das crianças transplantadas terem 3 anos ou menos de idade, foi alcançada taxa de sobrevida atuarial de 86% em 1 ano (OTTE *et al.*, 1988). Esta melhora se deve à redução da incidência de problemas técnicos, particularmente da TAH, e da diminuição do tempo em lista de espera das crianças pequenas, a partir da utilização da redução do enxerto hepático (OTTE *et al.*, 1988; KUANG *et al.*, 1996).

1.3.2.1.2. Estado Nutricional

A desnutrição está presente em virtualmente todos os doentes hepáticos crônicos avaliados para TxH e pode influenciar a sobrevida e a mortalidade após o Tx, tanto em crianças quanto em adultos (DICECCO *et al.*, 1989; CHIN *et al.*, 1992; ÁLVARES DA SILVA, 1995). Na infância, as enfermidades hepáticas crônicas estão, na maioria dos casos,

associadas ao déficit de crescimento e de desenvolvimento secundários à desnutrição protéico-calórica (GOULET *et al.*, 1987). Inúmeros fatores, tais como colestase, má absorção e diminuição da síntese protéica, contribuem para a desnutrição nesses pacientes (MOUKARZEL *et al.*, 1990).

A avaliação nutricional na doença hepática crônica terminal é difícil e controversa. Os parâmetros convencionais, particularmente os relacionados ao peso, são pouco sensíveis para a definição da desnutrição protéico-calórica, pois estão freqüentemente alterados pela acumulação de líquidos e organomegalias. Os valores laboratoriais de proteínas séricas não são indicadores seguros da condição nutricional, pois são influenciados pela capacidade de síntese hepática (DICECCO *et al.*, 1989; MOUKARZEL *et al.*, 1990; CHIN *et al.*, 1992; MCDIARMID, 1996).

A desnutrição da criança com doença hepática está associada à maior mortalidade antes e após o TxH. A morbidade também está aumentada na criança desnutrida, com mais dias de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mais infecções, maior dependência de ventilação mecânica (VM) e maior número de complicações cirúrgicas (GOULET *et al.*, 1987; MOUKARZEL *et al.*, 1990; SHEPHERD *et al.*, 1991; MCDIARMID, 1996).

Um manejo precoce e agressivo da desnutrição da criança, enquanto aguarda Tx, é essencial (KAUFMAN *et al.*, 1987) e, segundo WHITINGTON & ALONSO (1996), a inabilidade do fígado de dar suporte ao crescimento e ao estado nutricional em uma criança é um bom critério de indicação da necessidade do TxH.

1.3.2.1.3. Gravidade da Doença

Já na década de 80, SHAW *et al.* (1985) defenderam o conceito de que o nível de morbidade antes do Tx tinha uma influência direta no resultado do TxH. Sabe-se, atualmente, que as condições clínicas dos receptores adultos são as determinantes mais importantes do

sucesso do TxH, particularmente da sobrevida nos primeiros 6 meses (BISMUTH *et al.*, 1997; KIM & DICKSON, 2001). Nas crianças, a gravidade da doença do receptor por ocasião do TxH também é reconhecida como o mais importante fator prognóstico da sobrevivência (RYCKMAN *et al.*, 1991 e 1999; BILIK *et al.*, 1993; RODECK *et al.*, 1996). Pacientes com pior estado funcional e falência de múltiplos órgãos têm maior risco de desenvolverem complicações pós-operatórias e demandam maior utilização de recursos (KIM & DICKSON, 2001). Para otimizar os resultados, o TxH deveria ser realizado enquanto a reserva funcional hepática do receptor está razoavelmente mantida, o que, na criança, é particularmente difícil devido à carência de doadores adequados e ao prolongado tempo de espera (RODECK *et al.*, 1996; KIM & DICKSON, 2001).

A ocorrência de descompensações está associada à progressão da doença hepática e à redução do tempo de vida do paciente. Ascite, sangramento de varizes esofágicas e encefalopatia hepática são as mais comuns expressões de descompensação hepática. (KEEFFE, 2001). Pacientes que desenvolvem ascite podem apresentar peritonite bacteriana espontânea (PBE) que está associada à deterioração da condição clínica e à elevada mortalidade antes e após o TxH (UKAH *et al.*, 1993; MOR & KLINTMALN, 1996).

1.3.2.1.4. Indicação do Transplante Hepático

O resultado do TxH pediátrico não é idêntico em todas as indicações (MCDIARMID, 1996; REDING *et al.*, 1999a). As crianças, cuja indicação do TxH deve-se a erros inatos do metabolismo, apresentam os mais favoráveis resultados (BUSUTTIL *et al.*, 1991; GRIDELLI *et al.*, 1994; ANDREWS *et al.*, 1996; ALONSO & RYCKMAN, 1998). A deficiência de alfa1-antitripsina é a mais comuns dessas condições e tem mortalidade reduzida, com sobrevida maior que 90% (BELLE & DETRE, 1993). As crianças com tal deficiência estão, geralmente, em melhores condições pré-Tx (PEETERS *et al.*, 2001), pois são maiores em

idade e tamanho, menos desnutridas por não apresentarem longos períodos de colestase, não sofreram laparotomia prévia e, freqüentemente, a principal motivação para o Tx é a hipertensão porta (MCDIARMID, 1996).

A AVB, embora fosse a mais comum indicação para o TxH pediátrico, inicialmente apresentava os piores resultados (STARZL *et al.*, 1979 e 1987; BURDELSKI *et al.*, 1987; ESQUIVEL *et al.*, 1987; BUSUTTIL *et al.*, 1991). Tais resultados estavam relacionados ao fato de as crianças com AVB serem geralmente as mais novas, com maior comprometimento clínico e maior desnutrição. Apresentavam-se com insuficiência de síntese hepática, colestase, hipertensão porta avançada, cirurgia abdominal prévia e, por vezes, inúmeras revisões cirúrgicas do procedimento de Kasai (ESQUIVEL *et al.*, 1987; STARZL *et al.*, 1987; BUSUTTIL *et al.*, 1991; KALAYOGLU *et al.*, 1993; MEISTER *et al.*, 1993; RYCKMAN *et al.*, 1993; HOLT *et al.*, 1997; ANDREWS *et al.*, 1996; MCDIARMID, 1996). Entretanto, relatos recentes mostram que as taxas de sobrevida são quase idênticas às das crianças com doenças metabólicas (ESQUIVEL, 1996; PEETERS *et al.*, 2001). Atualmente, a sobrevida atuarial de crianças com AVB submetidas a TxH é de 81 a 98% no primeiro ano e de 76 a 86% no quinto ano (RYCKMAN *et al.*, 1993; OTTE *et al.*, 1994; GOSS *et al.*, 1998; VO THI DIEM *et al.*, 2002).

Pacientes pediátricos transplantados por tumores hepáticos primários têm resultados iniciais semelhantes aos das outras indicações, porém piores ao longo dos anos devido à alta taxa de recorrência da neoplasia (ESQUIVEL, 1996; MCDIARMID, 1996; GOSS *et al.*, 1998).

1.3.2.1.5. Cirurgia Abdominal Prévia

Nos receptores com cirurgias abdominais prévias, a presença de aderências e de uma variedade de alterações anatômicas torna a hepatectomia mais difícil (CUERVAS-MONS *et*

al., 1986b; ZITELLI *et al.*, 1986; RYCKMAN *et al.*, 1998). Cirurgia abdominal em áreas peri-hepáticas, em particular procedimentos de derivações porto-sistêmicas e cirurgias do trato biliar, leva à formação de aderências com vasos colaterais porto-sistêmicos e é associada com maior dificuldade cirúrgica e com maior perda sangüínea intra-operatória, tornando o Tx um procedimento mais longo, com maior freqüência de complicações pós-operatórias e, em geral, piorando a sobrevida (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; MOR & KLINTMALN, 1996). Os problemas técnicos ocasionados pelas cirurgias prévias, nos primeiros anos do TxH, eram tantos, que o grupo de *Cambrige-King's College*, na Inglaterra, considerava múltiplas cirurgias prévias uma contra-indicação para o Tx (STARZL *et al.*, 1982). Em 1982, STARZL *et al.* descreveram o dobro do risco de morte no primeiro mês após o TxH em pacientes com cirurgia prévia na região portal em comparação com pacientes sem cirurgia abdominal maior. Uma série subsequente do mesmo autor, assim como outros relatos, mostrou que o TxH podia ser realizado com segurança, sem aumento da mortalidade, em adultos com cirurgia prévia (SHAW *et al.*, 1985; BARROSO GARCIA DE SILVA *et al.*, 1986; VACANTI *et al.*, 1987; TURRION *et al.*, 1991; BALIGA *et al.*, 1992; ECKHOFF *et al.*, 1995; MARINO *et al.*, 1998).

A hepatectomia em crianças, geralmente, é mais fácil que em adultos, exceto naqueles pacientes submetidos a múltiplas laparotomias (STARZL *et al.*, 1979; ESQUIVEL *et al.*, 1987; OTTE *et al.*, 1994). A cirurgia de Kasai (porto-enterostomia) é a cirurgia abdominal prévia mais freqüente nas crianças submetidas a TxH, mas também ocorrem laparotomias exploratórias, derivações porto-sistêmicas, colecistectomias e esplenectomias (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b). A menor sobrevida das crianças com AVB, verificada na década de 80 (GARTNER *et al.*, 1984; CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; STARZL *et al.*, 1987), era atribuída, em parte, às dificuldades experimentadas pelos cirurgiões durante a hepatectomia, muitas das quais diretamente causadas pela presença de aderências e outras alterações

anatômicas secundárias ao procedimento de Kasai (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b). Entretanto, a existência de Kasai prévio ao TxH, quando comparada aos outros tipos de cirurgia abdominais, não esteve associada a maior risco de mortalidade e de morbidade segundo a experiência de CUERVAS-MONS *et al.* (1986a) e ANDREWS *et al.* (1996).

A cirurgia abdominal prévia em crianças, particularmente no quadrante superior direito, está relacionada com maior sangramento intra-operatório, maior número de infecções em geral e de infecções abdominais e ocorrência de perfuração de intestino no pós-Tx (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; SUPERINA *et al.*, 1989; SHAKED *et al.*, 1993). Embora esses fatores aumentem a complexidade, eles não impedem o TxH, nem influenciam adversamente a sobrevida do paciente ou do enxerto (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; BREMS *et al.*, 1987; KALAYOGLU *et al.*, 1993; MEISTER *et al.*, 1993; RYCKMAN *et al.*, 1993; OTTE *et al.*, 1994; GOSS *et al.*, 1996; RODECK *et al.*, 1996; SANDLER *et al.*, 1997; SIEDERS *et al.*, 2000).

1.3.2.1.6. Doenças Extra-Hepáticas

O comprometimento de outros órgãos ou sistemas, em particular os sistemas renal e pulmonar, antes ou no momento do TxH, pode afetar o resultado deste (KIM & DICKSON, 2001). A disfunção renal, avaliada através do nível de creatinina sérica ou da necessidade de diálise, particularmente em adultos, está associada à pior sobrevida antes e à maior mortalidade e morbidade após o TxH, (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986c; BALIGA *et al.*, 1992; ECKHOFF *et al.*, 1995; MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001). Ao contrário dos adultos, o nível de creatinina nas crianças não possui significativa capacidade de prever o resultado antes e após o TxH (RODECK *et al.*, 1996; WIESNER *et al.*, 2001). A avaliação da função renal na criança com doença hepática não pode ser estimada pelo nível

sérico de creatinina e necessita de determinações mais complexas com o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) para ajuste ao tamanho da criança (SCHWARTZ *et al.*, 1976).

A presença de hipoxemia secundária a dilatações dos capilares e a derivações arterio-venosas pulmonares, em pacientes portadores de doença hepática aguda e crônica, caracteriza a síndrome hepatopulmonar (SHP) (KROWKA *et al.*, 1990; KROWKA & CORTESE, 1994; LANGE & STOLLER, 1995). O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com dispnéia, cianose, baqueteamento digital e deve ser confirmado através de gasometria arterial sob hiperóxia, cintilografia pulmonar com determinação do índice cérebro/pulmão e por ecocardiografia com contraste gasoso (KROWKA *et al.*, 1990; RODRIGUEZ-ROISIN *et al.*, 1992; GRIMON *et al.*, 1994; KROWKA & CORTESE, 1994). A SHP pode ocorrer em adultos e crianças de qualquer idade, em diversos tipos de doenças e com discutível relação com a gravidade da disfunção hepática. A prevalência nas crianças varia desde 0,5%, em crianças com trombose da veia porta, até 20%, na AVB com síndrome polisplênica (BARBE *et al.*, 1995). Na avaliação para o TxH, MIURA (1996), em São Paulo, encontrou a cifra elevada de 37% de crianças e de adolescentes com SHP. A hipóxia crônica pode determinar perda da qualidade de vida e deterioração da função hepática (KROWKA *et al.*, 1993; KROWKA & CORTESE, 1994). Devido ao risco de falha na reversão da dilatação vascular pulmonar e de necessidade de oxigenioterapia e VM por longo período após o TxH, a hipoxemia, quando grave, era considerada uma contra-indicação ao Tx (VAN THIEL *et al.*, 1984; MEWS *et al.*, 1990). Contudo, diversos estudos têm relatado sucesso na reversão da SHP após o TxH (SCHWARZENBERG *et al.*, 1993; SCOTT *et al.*, 1993). Em Porto Alegre, GARCIA *et al.* (2000) não observaram recorrência da SHP após o TxH de 48 adultos. Crianças têm sido transplantadas com reversão da hipoxemia, embora requeiram atenção especial de suporte ventilatório e de oxigenação no período pós-operatório precoce

(LABERGE *et al.*, 1992; VAN OBBERGH *et al.*, 1993; FEWTRELL *et al.*, 1994; HOBEIKA *et al.*, 1994).

1.3.2.1.7. Características Laboratoriais

Diversos exames laboratoriais, em amostras de sangue, são utilizados na avaliação das funções hepáticas e podem ajudar na caracterização da condição clínica do paciente hepatopata. Vários estudos com análises de testes laboratoriais como fatores de risco para o resultado do TxH são descritos na literatura, e alguns deles estão relacionados na tabela 3. Desses estudos, somente o de RODECK *et al.* (1996) analisou exclusivamente o TxH pediátrico, demonstrando, através da regressão de Cox, associação da bilirrubina (BB), da albumina, do tempo de protrombina (TP) e da colinesterase pré-Tx com a mortalidade em 1 e 5 anos após o Tx, o que não ocorreu com a alanino-aminotransferase (ALT) e a aspartato-aminotransferase (AST).

Diversos testes dinâmicos têm sido propostos na avaliação da reserva funcional hepática em adultos e crianças com doença hepática. Diferentes aspectos da função hepática podem ser mensurados, utilizando-se substâncias como *monoethylglycinexylide* (MEGX), indocianina verde (ICV) e cafeína (SHAKED *et al.*, 1997). OELLERICH *et al.* (1991a) relataram relação significativa e independente da formação de MEGX e da meia-vida da ICV com a sobrevida em um ano de pacientes adultos com cirrose sem Tx. O mesmo grupo relata, também, a associação da formação de MEGX e da meia-vida da ICV com a sobrevida em 6 meses de crianças e de adultos com cirrose (OELLERICH *et al.*, 1991b). BURDELSKI *et al.* (1992) identificaram, através de modelo de riscos proporcionais de Cox, uma significativa relação entre o resultado da formação do MEGX e do teste da ICG e a taxa de sobrevida em 1 ano de crianças antes do TxH. LUFT (1997) avaliou teste salivar de eliminação da cafeína em crianças hepatopatas e observou que, embora fosse capaz de estimar o grau de dano funcional hepático, o teste não conseguia prever o óbito sem o TxH.

Tabela 3 – Relação dos exames laboratoriais pré-Tx e a ocorrência de óbito após o Tx

Autores, ano Cidade	Adultos Criança:	Desfecho	Associação com o óbito	
			Sim	Não
Cuervas-Mons <i>et al.</i> , 1986c Pittsburgh	93 0	Óbito hospitalar	Bilirrubina $\geq 8,7$ mg/dL Creatinina $\geq 1,7$ mg/dL \uparrow Leucócitos totais \uparrow PMN	\downarrow Albumina \downarrow Proteínas totais \uparrow Imunoglobulinas \downarrow Transferrina
Stock <i>et al.</i> , 1989 Minneapolis	15 45	Óbito em 6 meses e 1 ano	-	Bilirrubina $> 5,5$ mg/dL Albumina ≤ 3 g/dL TP ≥ 15 s
Brems <i>et al.</i> , 1987 Los Angeles	37 35	Óbito em 3 meses	-	Bilirrubina $> 5 > 20$ mg/dL ALT $> 100 > 300$ U/L FA $> 100 > 300$ U/L TP > 5 s $>$ ctr TTPA > 10 s $>$ ctr Creatinina $> 1,3$ mg/dL
Roberts <i>et al.</i> , 1989 Boston	100 0	Óbito em < 24 h < 30 d > 30 d	< 24 h e < 30 d: \uparrow Creatinina > 30 d: \uparrow Bilirrubina \downarrow Albumina	< 24 h e < 30 d: \uparrow Bilirrubina \downarrow Albumina \uparrow AST \uparrow Leucócitos totais \uparrow TP
Baliga <i>et al.</i> , 1992 Michigan	229 0	Óbito hospitalar	Creatinina $> 1,7$ mg/dL	\uparrow Bilirrubina
Eckhoff <i>et al.</i> , 1995 Madison	347 0	Óbito em 6 meses	Bilirrubina $> 5 > 20$ mg/dL Creatinina > 2 mg/dL TP > 17 s TTPA > 40 s	Albumina $\leq 2,5$ g/dL FA $> 100 > 200$ U/L AST $> 100 > 200$ U/L Amônia > 80 μ mol/L
Rodeck <i>et al.</i> , 1996 Hannover	0 118	Óbito em 1 e 5 anos	Bilirrubina > 20 mg/dl Albumina $< 3,3$ g/dL \downarrow Colinesterase \downarrow TP %	\uparrow ALT \uparrow AST
Marino <i>et al.</i> , 1998 Pittsburgh	2019 0	Óbito ou perda do enxerto em 1 ano	Bilirrubina > 15 mg/dL Creatinina > 1 mg/dL	\uparrow TP
Selberg, 1997 Hannover	75 0	Óbito em 1 e 5 anos	-	\downarrow Albumina ALT \downarrow Sódio \uparrow Gama-globulinas \downarrow TP %
Markmann <i>et al.</i> , 2001 Los Angeles	936 207	Óbito ou reTx em 1 ano	Albumina $< 2,8$ g/dL Creatinina ≥ 2 mg/dL Uréia ≥ 50 mg/dL	Bilirrubina ≥ 13 mg/dL Amônia ≥ 80 μ mol/L TP ≥ 20 s Plaquetas < 60000 c/mm ³

ALT: alanino-aminotransferase; AST: aspartato-aminotransferase; ctr: controle; FA: fosfatase alcalina; PMN: polimorfonucleares; TP: tempo de protrombina; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

1.3.2.2. Fatores de Risco Relacionados com os Doadores e com os Transplantes

1.3.2.2.1. Características dos Doadores

Diversos fatores relacionados ao doador têm sido implicados nos resultados dos transplantes hepáticos. A idade do doador pode afetar os resultados. Os doadores de maior idade estão associados à disfunção primária do enxerto (MOR *et al.*, 1992; PLOEG *et al.*, 1993), maior taxa de perda do enxerto e maior mortalidade após o Tx (MOR *et al.*, 1992; STRASBERG *et al.*, 1994; DETRE *et al.*, 1995; HOOFNAGLE *et al.*, 1996; MARINO *et al.*, 1998; BUSQUETS *et al.*, 2001; MARKMANN *et al.*, 2001). Com o aumento da experiência, contudo, pode ser observada uma ampliação do limite de idade considerado como de risco para o resultado, de 45 a 50 anos para 70 anos (STRASBERG *et al.*, 1994; DETRE *et al.*, 1995; HOOFNAGLE *et al.*, 1996; MARINO *et al.*, 1998; BUSQUETS *et al.*, 2001).

Por outro lado, quando os doadores são lactentes, devido ao tamanho dos vasos sangüíneos, há maior risco de TAH e perda do enxerto e óbito do receptor (CACCIARELLI *et al.*, 1997; TAN *et al.*, 1988). Em recente estudo, de MCDIARMID *et al.* (2000), foi demonstrado que a sobrevida do enxerto em 3 anos de receptores pediátricos era significativamente afetada quando esses recebiam enxerto de doador com 18 ou mais anos de idade.

Alguns estudos têm relatado menor sobrevida e maior perda do enxerto quando o doador é do gênero feminino (MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001), independente do gênero do receptor. BROOKS *et al.* (1996) observaram resultados similares quando um receptor masculino recebia enxerto de um doador feminino. FRANCAVILLA *et al.* (1998), em estudo com crianças e adolescentes, também relataram menor sobrevida após o TxH, tanto nos receptores com gênero não idêntico ao dos doadores, como em receptores masculinos que recebiam enxertos de doadores femininos.

A causa do óbito dos doadores foi relacionada à menor sobrevida do enxerto e do receptor no estudo de DETRE *et al.* (1996), MARKMANN *et al.* (2001) e de BUSQUETS *et al.* (2001). Receptores de fígados de doadores que morreram de causas cérebro-vasculares tinham pior resultado. MARINO *et al.* (1998) não observaram tal diferença.

1.3.2.2.2. Incompatibilidade ABO

Embora haja relatos de grande perda de enxertos em Tx com doadores e receptores ABO incompatíveis (GORDON *et al.*, 1986; LO *et al.*, 1994), diversos estudos não demonstraram influência na sobrevida do enxerto e do receptor (VACANTI *et al.*, 1987; ROBERTS *et al.*, 1989; CACCIARELLI *et al.*, 1997; MARKMANN *et al.*, 2001). A sobrevida após o Tx de receptores e doadores grupo ABO não idênticos não difere dos ABO idênticos (MCDIARMID, 1996; MARKMANN *et al.*, 2001).

1.3.2.2.3. Tipo de Enxerto

Os primeiros transplantes com sucesso, empregando fígado reduzido, foram realizados por Bismuth e Houssin, em 1983, e Broelsch, em 1984 (BISMUTH & HOUSSIN, 1984; BROELSCH *et al.*, 1988a e 1988b). Inicialmente, essa técnica era usada somente em Tx de emergência, com sobrevida de 44 a 50% (BROELSCH *et al.*, 1988a; OTTE *et al.*, 1990). A aplicação em casos eletivos, em pacientes com melhores condições clínicas, resultou em sobrevida de mais de 80%, comparável ao Tx de fígado inteiro (OTTE *et al.*, 1988 e 1990; ONG *et al.*, 1989; ESQUIVEL *et al.*, 1991; LYNCH *et al.*, 1992; BILIK *et al.*, 1993; RYCKMAN *et al.*, 1993; ANDREWS *et al.*, 1996; SIEDERS *et al.*, 2000).

O emprego do enxerto hepático reduzido contribuiu para a resolução de dois grandes problemas do TxH pediátrico: a falta de doadores para receptores pequenos e a grande incidência de TAH no pós-Tx dessas crianças (TAN *et al.*, 1988; MAZZAFERRO *et al.*,

1989; ESQUIVEL *et al.*, 1991; BILIK *et al.*, 1993). A redução hepática aumentou a oferta de órgãos, reduziu o tempo de espera por um órgão e diminuiu a mortalidade em lista. Também aumentou a sobrevida das crianças com menos de 3 anos de idade, de menos de 60% para quase 80%, devido, principalmente, à redução da incidência de TAH (BRANT DE CARVALHO *et al.*, 1991; COX *et al.*, 1991; ESQUIVEL *et al.*, 1991; RYCKMAN *et al.*, 1991; JURIM *et al.*, 1995). Em lactentes menores de 1 ano, sobrevida significativamente maior foi relatada em receptores de enxerto reduzido, quando comparados aos de enxerto de fígado inteiro (CACCIARELLI *et al.*, 1997). Diversos relatos têm demonstrado que a redução hepática é segura e que acrescenta ao receptor pouca morbidade, tais como maior perda de sangue intra-operatório, maior tempo de isquemia fria, maior número de reintervenções por hemorragia abdominal (ESQUIVEL *et al.*, 1991; RYCKMAN *et al.*, 1991 e 1993; BILIK *et al.*, 1993; JURIM *et al.*, 1994; JARA *et al.*, 1997; SIEDERS *et al.*, 1999; ASENSIO *et al.*, 2001).

1.3.2.2.4. Tempo de Isquemia

O prolongamento do tempo de preservação do enxerto, como demonstrado na tabela 4, tem sido associado com maior disfunção do enxerto (MAKOWKA *et al.*, 1987; GREIG *et al.*, 1990; PLOEG *et al.*, 1993). Entretanto, em vários estudos, não houve relação com a sobrevida do enxerto e do receptor após o Tx (BREMS *et al.*, 1987; VACANTI *et al.*, 1987; BALIGA *et al.*, 1992; MOR *et al.*, 1992; REDING *et al.*, 1999b; SIEDERS *et al.*, 2000; BUSQUETS *et al.*, 2001). Desses estudos, somente o de REDING *et al.* (1999b) e o de SIEDERS *et al.* (2000) analisaram os transplantes hepáticos da faixa etária pediátrica. Somente no estudo de MARINO *et al.* (1998), em que foram analisados 2376 transplantes de 2019 adultos em Pittsburgh, entre 1987 a 1993, o tempo de isquemia total estava associado, de forma independente, à morte ou ao retransplante (reTx) em até 1 ano de acompanhamento.

Para cada 6 horas acima de 8 horas de tempo de isquemia, o risco aumentava 1,3 vezes (MARINO *et al.*, 1998).

Tabela 4 – Relação de estudos do tempo de preservação do enxerto e do tempo de cirurgia

Autores, ano Cidade	Adultos Crianças	Desfecho	Fator de risco	Associação com o desfecho
BREMS <i>et al.</i> , 1987 Los Angeles	37 35	Óbito em 3 meses	Tempo de isquemia	Não
VACANTI <i>et al.</i> , 1987 Boston	0 23	Óbito do receptor em 1 ano	Tempo de isquemia total Tempo de isquemia quente Tempo de cirurgia	Não Não Não
GREIG <i>et al.</i> , 1990 Toronto	57 16	Disfunção do enxerto	Tempo de isquemia fria	Sim
MOR <i>et al.</i> , 1992 Dallas	365 0	Disfunção ou perda do enxerto em 3 meses	Tempo de isquemia >12 e >18 h	Não Não
BALIGA <i>et al.</i> , 1992 Michigan	229 0	Óbito hospitalar	Tempo de isquemia total	Não
PLOEG <i>et al.</i> , 1993 Madison	243 88	Disfunção do enxerto	Tempo de isquemia fria >18 h	Sim
ECKHOFF <i>et al.</i> , 1995 Madison	347 0	Óbito em 6 meses, 1 e 5 anos	Tempo de preservação >12 h Tempo de cirurgia >8,5 h	Não Não
MARINO <i>et al.</i> , 1998 Pittsburgh	2019 0	Óbito ou perda do enxerto e em 1 ano	Tempo de isquemia total	Sim
REDING <i>et al.</i> , 1999b Bruxelas	0 444	Óbito em 5 anos	Tempo de isquemia	Não
SIEDERS <i>et al.</i> , 2000 Groningen	0 66	Óbito em 5 anos	Tempo de isquemia fria	Não
ÁLVARES DA SILVA, 2000 Porto Alegre	55 0	Óbito em 7 dias	Tempo de isquemia fria Tempo de isquemia quente	Não Não
BUSQUETS <i>et al.</i> , 2001 Barcelona	348 0	Disfunção do enxerto Óbito ou perda do enxerto em 30 dias e 1 ano	Tempo de isquemia fria >12 h	Não Não Não

A partir de 1987, a utilização da solução de preservação de Wiscosin permitiu a conservação do enxerto em melhores condições e por período mais prolongado, embora o

tempo de isquemia total não deva ultrapassar 18 horas (KALAYOGLU *et al.*, 1989; D'ALESSANDRO *et al.*, 1990; OLTHOFF *et al.*, 1990; STRATTA *et al.*, 1990; MOR *et al.*, 1992; PLOEG *et al.*, 1993).

1.4. MODELOS PROGNÓSTICOS PARA DOENTES HEPÁTICOS CRÔNICOS

Prognóstico, em medicina, significa a predição do curso ou do resultado provável de uma doença. As características ou as variáveis dos pacientes estão relacionadas ao curso e ao resultado e podem fornecer informação sobre o prognóstico. Diversas variáveis prognósticas podem ser combinadas em modelos para aumentar a prognosticação, que, em princípio, pode parecer simples, porém, na prática, está longe de o ser. A mais importante razão disso está no princípio biológico fundamental da diversidade entre os indivíduos. Diferentes pacientes expressam a mesma doença com manifestações diversas, as quais formam o espectro de apresentação (CHRISTENSEN, 1997).

Em 1964, CHILD & TURCOTTE publicaram critérios empíricos para estimar o risco cirúrgico e a sobrevivência de pacientes cirróticos submetidos à derivação porto-sistêmica. PUGH *et al.* (1973) propuseram uma modificação nesses critérios, substituindo a avaliação nutricional pelo TP. A classificação de Child-Pugh, como ficou conhecida, combina a avaliação de funções sintética e excretória, com evidências clínicas de hipertensão porta e reflete a reserva funcional do fígado. Devido a sua aplicabilidade clínica, tornou-se a classificação universal da gravidade da doença hepática cirrótica, independente de sua causa (WIESNER *et al.*, 2001). Diversos estudos confirmaram o valor prognóstico da classificação de Child-Pugh, tais como o de OELLERICH *et al.* (1991a) e o de PROPST *et al.* (1995) que relataram maior mortalidade em 1 ano dos pacientes adultos com cirrose e Child-Pugh C. Nesse estudo, o acompanhamento de 620 adultos com doença hepática crônica demonstrou que a classificação de Child-Pugh estava associada, de forma significativa, à sobrevida, visto

que os pacientes Child-Pugh C apresentaram sobrevida de 50%, significativamente menor que os pacientes B (75%) e A (95%) (PROPST *et al.*, 1995).

Apesar da classificação de Child-Pugh não ter sido ainda validada na faixa pediátrica, pode ser um método útil na determinação da condição clínica pré-Tx (SIEDERS *et al.*, 2000). No nosso meio, LUFT (1997), avaliando crianças com cirrose antes do Tx, observou relação entre a classificação de Child-Pugh e a evolução para o óbito sem Tx.

Em relação ao Tx, alguns estudos têm mostrado a associação da classificação de Child-Pugh com a mortalidade e a perda do enxerto após o TxH (BALIGA *et al.*, 1992; MARKMANN *et al.*, 2001), enquanto outros relatos não têm verificado tal relação (ECKHOFF *et al.*, 1995; SELBERG *et al.*, 1997; GOLLING *et al.*, 1998). SIEDERS *et al.* (2000) observaram que as crianças classe C de Child-Pugh apresentavam sobrevida atuarial significativamente menor em 1, 3 e 5 anos após o TxH.

Na década de oitenta, a equipe do *Children's Hospital of Pittsburgh* observou que TP prolongado, amônia elevada, hiponatremia e história de sangramento de varizes esofágicas eram fatores pré-TxH relacionados a pior prognóstico em crianças com hepatopatia. Se um paciente tinha 3 dos 4 fatores, geralmente, morria em até 4 meses. Outros indicadores de alto risco também foram descritos, tais como precária capacidade de síntese e de conjugação, história de ascite e progressiva síndrome hepatorenal que requeria diálise (ZITELLI *et al.*, 1986 e 1987). A partir dessa experiência, MALATAK *et al.* (1987) buscaram identificar fatores de risco para o óbito de crianças portadoras de doença hepática crônica. De 70 variáveis obtidas de 216 candidatos avaliados para Tx, 23 variáveis foram significantes na análise univariada. Destas, história de ascite, nível de bilirrubinemia não conjugada, colesterolemia e prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) foram variáveis independentes na análise multivariada. Aplicando um valor para essas variáveis, propuseram um escore de risco para o óbito em crianças com hepatopatia crônica que ficou

reconhecido como modelo de Malatack. Os pacientes que somavam 40 ou mais pontos eram classificados como de alto risco, pois apresentavam uma probabilidade de óbito em 6 meses de mais de 75%. Os que somavam de 28 a 39 pontos eram de médio risco, com chances de morrerem em 6 meses entre 25 e 75%. Os que chegavam a menos de 28 pontos e tinham menos de 25% de probabilidade de evoluírem ao óbito em 6 meses eram classificados de baixo risco. A aplicação do modelo de Malatack se propunha a identificar as crianças mais doentes, e a comparação seriada do escore em intervalos de 3 a 4 meses poderia reconhecer a evolução da doença e a indicação de urgência do TxH (MALATAK *et al.*, 1987).

Em Porto Alegre, LUFT (1997), estudando crianças com hepatopatia crônica no HCPA, relatou significativa relação do modelo de Malatack e a evolução para o óbito sem Tx. REDING *et al.* (1999a) verificaram, tanto na análise univariada quanto na multivariada, a classificação de Malatack como o único fator preditivo da sobrevida atuarial em 1 ano, tanto do enxerto quanto do paciente, em Tx de crianças.

Diversos sistemas de modelos foram desenvolvidos para tentar avaliar a relevância de vários fatores e variáveis pré-operatórias na sobrevida após TxH (MCDIARMID, 1996; KEEFFE, 2001). SHAW *et al.* (1985), baseados nos dados dos primeiros 160 transplantes de Pittsburgh, propuseram um sistema de escore para prever o resultado do Tx, classificando os pacientes em baixo, intermediário e alto risco. As variáveis utilizadas incluíam encefalopatia hepática, idade, bilirrubinemia total, TP e quantidade de sangue necessária durante a cirurgia. BURDELSKI *et al.* (1987) desenvolveram um sistema para avaliação de risco em Tx pediátrico baseado no peso, BB, TP e atividade da colinesterase antes do Tx. As crianças classificadas de alto risco tinham mortalidade maior que as de baixo risco (sobrevida de 20% *versus* 65%). RODECK *et al.* (1996), analisando 19 fatores pré-Tx quanto à mortalidade em 1 e 5 anos de crianças transplantadas, identificaram, através da regressão de Cox, 3 variáveis independentes: BB, albumina e escore Z do peso para a idade. A ocorrência

de qualquer um desses fatores, BB maior que 20 mg/dL, albuminemia menor que 3,3 g/dL ou escore Z do peso para a idade menor que -2,2, caracterizava a criança como em situação de urgência, devido à alta probabilidade de óbito após o Tx (RODECK *et al.*, 1996).

A condição clínica do receptor pode ser avaliada pela intensidade dos cuidados de saúde requeridos: os pacientes internados em UTI apresentavam após o Tx mortalidade perioperativa mais elevada do que os receptores continuamente hospitalizados não em UTI e os não hospitalizados (STARZL *et al.*, 1984). Outros estudos confirmam esses achados (ESQUIVEL *et al.*, 1991; BALIGA *et al.*, 1992; MORA *et al.*, 1992; BELLE & DETRE, 1993; GRIDELLI *et al.*, 1994; LIN *et al.*, 1998). A necessidade de suporte de vida antes do Tx, como VM, também foi relacionada aos piores resultados após o Tx (ROBERTS *et al.*, 1989; DELMONICO *et al.*, 1992; LIN *et al.*, 1998; MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001).

A classificação da *United Network for Organ Sharing* (UNOS), originalmente, agrupava os candidatos conforme sua necessidade de cuidados de saúde e de hospitalização (ESQUIVEL, 1996; BISMUTH *et al.*, 1997). Diversos estudos têm mostrado, principalmente em adultos, relação entre a classificação da UNOS e os piores resultados após o TxH (ECKHOFF *et al.*, 1995; BISMUTH *et al.*, 1997; DREWS *et al.*, 1997; MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001). No Tx pediátrico, ESQUIVEL *et al.* (1991) e BILIK *et al.* (1993) demonstraram significativa maior mortalidade relacionada à UNOS. ANDREWS *et al.* (1996) e CACCIARELLI *et al.* (1997) também identificaram pior sobrevida em crianças, porém sem significância estatística, com UNOS de maior gravidade. O TxH pediátrico realizado em situação de urgência, geralmente, resulta em sobrevida significativamente menor que o realizado em situação eletiva (GRIDELLI *et al.*, 1994; REDING *et al.*, 1999a; SIEDERS *et al.*, 2000).

Baseado na proposta do MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) (FORMAN & LUCEY, 2001; WIESNER *et al.*, 2001) e a partir dos dados do *SPLIT Group Reseach* (MCDIARMID, 2001) 5 variáveis foram identificadas em análise multivariada como preditivas de morte ou internação em UTI em crianças com doença hepática crônica: 1) albuminemia; 2) bilirrubinemia total; 3) *International Normalized Ratio* (INR); 4) escore Z do peso ou da estatura para a idade e 5) idade. Atribuindo-se um peso para cada uma das variáveis e aplicando-se uma equação, obtém-se um valor, denominado de PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*), que estima o risco de mortalidade em 3 meses em lista de espera (WIESNER *et al.*, 2001).

A partir de fevereiro de 2002, a UNOS passou a utilizar o valor do PELD para os candidatos menores de 18 anos e do MELD para os de 18 ou mais anos de idade, substituindo os *status* 2A, 2B e 3, como critério para alocação de enxertos hepáticos (UNOS, 2002a).

A determinação do prognóstico individual de qualquer paciente antes do Tx não é tarefa fácil (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b), pois o processo de decisão para seleção dos pacientes e do momento do Tx é complexo e dependente de múltiplos fatores (KIM & DICKSON, 2001). Os modelos prognósticos podem ser ferramentas úteis, porém não são perfeitos e não devem substituir o julgamento clínico de médicos experientes (MOR & KLINTMALN, 1996).

===== 2. JUSTIFICATIVA =====

2. JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento do Tx de fígado modificou dramaticamente o curso e o tratamento das doenças hepáticas. O TxH significa para os pacientes com doenças, tanto crônicas como agudas, uma chance de sobrevivência e de melhor qualidade de vida. Com o aprimoramento das técnicas de cirurgia, de preservação dos órgãos doados, de imunossupressão, de prevenção e tratamento de infecções e de seleção dos candidatos, os resultados, inicialmente desencorajadores, tornaram-se muito bons. Mesmo a longo prazo, a sobrevida é muito boa se comparada com a certeza da morte determinada pela maioria das doenças hepáticas.

O TxH é sempre cercado de muita expectativa, tanto do paciente, de seus familiares e da sociedade, como da equipe de saúde envolvida. O sucesso de um Tx produz um sentimento de vitória em todas essas pessoas. Por outro lado, a perda de um paciente, principalmente nos primeiros dias e em particular quando se trata de uma criança, encerra esperanças e frustra a todos. Perder um enxerto junto com a morte do receptor também significa reduzir a chance de outros pacientes em lista.

A identificação das causas dos óbitos após o TxH e de seus fatores de risco pode ajudar no aprimoramento de todo o complexo processo do Tx e contribuir para uma maior chance de sucesso.

===== 3. OBJETIVOS =====

3. OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GERAL

Estudar os fatores de risco para os óbitos ocorridos nos primeiros 7 dias após TxH eletivo, em crianças e em adolescentes no HCPA.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são:

- identificar as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos receptores, anteriores aos transplantes hepáticos, relacionadas à evolução para o óbito nos primeiros 7 dias de Tx.
- determinar as características dos doadores relacionadas à evolução para o óbito dos receptores nos primeiros 7 dias de Tx.
- estimar se o tempo de isquemia total prolongado e o enxerto hepático reduzido podem estar relacionados à evolução para o óbito na primeira semana de TxH.
- avaliar se o tempo em lista de espera por TxH pode estar relacionado ao óbito nos primeiros 7 dias após o Tx.
- analisar os modelos prognósticos, de Child-Pugh, Malatack, Rodeck, UNOS e PELD, e sua relação com o resultado precoce do TxH em crianças.

==== 4. CASUÍSTICA E MÉTODO ====

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. ASPECTOS GERAIS

A coleta dos dados deste estudo foi realizada durante o período de janeiro de 1997 a agosto de 2001. Os dados dos transplantes realizados no período de março de 1995 a dezembro de 1996 foram obtidos das fichas de candidatos a Tx e dos prontuários dos pacientes submetidos a TxH no HCPA. A partir de janeiro de 1997, todos os pacientes foram avaliados e acompanhados pelo autor até a realização do Tx e durante seu pós-operatório. Os dados dos doadores foram obtidos das fichas dos doadores para TxH e do banco de dados da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDORS) da Secretaria Estadual da Saúde do Governo do Estado do Rio Grande do Sul.

4.2. DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de caso-controle com montagem invertida, individual, observacional e controlado, em que o desfecho é o óbito, e os fatores em estudo são as características dos receptores, dos doadores e dos transplantes e os modelos prognósticos para doentes hepáticos crônicos.

4.3. AMOSTRA E AMOSTRAGEM

4.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram TxH no HCPA pelo Programa THI.

4.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram qualquer um dos critérios abaixo relacionados:

- TxH em caráter de urgência;
- retransplante;
- TxH com doador vivo;
- TxH com enxerto tipo *split liver*.

4.4. VARIÁVEIS

4.4.1. Desfecho

Foi considerado como desfecho o óbito ocorrido nos primeiros 7 dias após o Tx. Como controle foi considerado o paciente vivo ao final do sétimo dia.

4.4.2. Fatores em Estudo

Foram comparadas entre os grupos casos e controles a presença ou ausência, quando da realização do TxH, das variáveis apresentadas na tabela 5. Algumas variáveis contínuas foram categorizadas para aprimoramento da análise do estudo.

4.4.2.1. Características dos Receptores

4.4.2.1.1. *Características Demográficas*

As determinações do peso e da estatura foram realizadas segundo a rotina do Serviço de Pediatria do HCPA quando da internação hospitalar imediatamente antes do procedimento cirúrgico do TxH.

Os escores Z do peso para a idade e da estatura para a idade foram calculados através da fórmula $Z = \frac{x - X}{DP(X)}$ (em que x= medida do paciente, X= média para idade e sexo, DP(X)= desvio-padrão de X).

4.4.2.1.2. *Características Clínicas*

As características clínicas foram avaliadas segundo as rotinas da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA e o protocolo de avaliação de candidato a TxH infantil do HCPA (anexo 1).

Tabela 5 – Lista de variáveis em estudo

Variáveis	
Receptor	Doador e Transplante
Gênero	Gênero
Idade (anos)	Idade (anos)
Peso (Kg)	Peso (Kg)
Estatura (cm)	Razão peso do doador/peso do receptor
Escore Z do peso para a idade	Causa do óbito do doador
Escore Z da estatura para a idade	Grupo ABO doador/receptor não idêntico
Diagnóstico	Gênero doador/receptor não idêntico
AVB	Tipo de enxerto
Cirurgia abdominal prévia	Tempo de isquemia (horas)
Cirurgia de Kasai	Tempo em lista de espera (dias)
Ascite	Experiência do Programa THI-HCPA
Peritonite bacteriana espontânea	
Síndrome hepatopulmonar	
Hemorragia digestiva	Modelos prognósticos
Bilirrubinemia total (mg/dL)	Child-Pugh
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)	Malatack
Colesterolemia total (mg/dL)	Rodeck
Albuminemia (g/dL)	UNOS
INR	PELD
TTPA (s)	
Fator V (%)	
TFG (ml/min/1,73m ²)	

O diagnóstico da doença que motivou o Tx foi baseado na história clínica, achados laboratoriais e anatomopatológicos hepáticos anteriores ao Tx e confirmados ou modificados pelos estudos histológicos do fígado retirado. A presença de cirrose foi definida após avaliação histológica posterior ao Tx. Nos pacientes cuja etiologia da cirrose não foi determinada, esta foi classificada como criptogênica.

A variável cirurgia abdominal prévia foi definida pela história de cirurgia em abdômen superior, excetuando-se as biópsias hepáticas por laparotomia. A realização de cirurgia de porto-enterostomia, segundo a técnica de Kasai, anterior ao Tx, definiu a variável cirurgia de Kasai.

A variável ascite foi definida pela história de ocorrência de líquido abdominal em excesso, segundo avaliação clínica ou ultrassonográfica. A identificação de bactéria em exame bacteriológico ou número de polimorfonucleares superior a $500 \times 10^6/L$ no líquido de ascite em paciente com clínica sugestiva definiu a ocorrência de PBE.

Hemorragia digestiva foi definida pela história de ocorrência de sangramento avaliado por esofagogastroduodenoscopia em paciente com hipertensão porta.

A presença de condição compatível com a SHP foi definida por exame cintilográfico (cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina marcada com tecnécio-99 e índice cérebro/pulmão >1) ou ecocardiográfico (ecocardiograma com injeção venosa de contraste gasoso). A sugestão de vasos pulmonares dilatados baseava-se na constatação, por ocasião do estudo ultrassonográfico, de fluxo do contraste venoso, inicialmente no lado direito do coração, e, após 4 a 6 batimentos cardíacos, nas câmaras esquerdas.

4.4.2.1.3. *Características Laboratoriais*

Todas as determinações laboratoriais de BB, colesterol, albumina, INR, TTPA, fator V e creatinina foram realizadas antes do Tx pelo Serviço de Patologia Clínica do HCPA.

Empregou-se o método de Jendrassik e Grof para a determinação das BB, método colorimétrico enzimático para colesterolemia, método colorimétrico do verde de bromo cresol (BCG) para a albuminemia e método de Jaffé, cinético de ponto final, sem desproteinização para a creatinemia, segundo o Protocolo Operacional Padrão do Laboratório de Bioquímica do HCPA. O método coagulométrico com determinação eletromagnética do ponto de coagulação foi utilizado para as medidas do TP, TTPA e fator V (HENRY, 1996).

Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos dos prontuários e da ficha de Transplante Hepático - Receptor do Programa THI-HCPA (anexo 2).

A TFG foi calculada através da fórmula de Schwartz (SCHWARTZ *et al.*, 1976) a partir do nível de creatinina sérica e da estatura do paciente, sendo o valor da constante k determinado pela idade e pelo gênero (DALTON & HAYCOCK, 1999).

4.4.2.2. Características dos Doadores e dos Transplantes

As informações dos doadores foram obtidas a partir do banco de dados da CNCDORS e das fichas dos doadores para Tx do THI-HCPA (anexo 3) preenchidas quando da retirada dos órgãos. As variáveis gênero, idade, peso, grupo sanguíneo e causa de morte do doador foram selecionadas e utilizadas neste estudo. Os grupos sanguíneos dos receptores e dos doadores foram comparados para avaliar compatibilidade e identidade. A identidade de gênero do doador e do receptor também foi avaliada. A razão do peso do doador sobre o peso do receptor foi obtida dividindo-se o peso do doador pelo peso do receptor. Os dados dos transplantes como tempo em lista, tempo de isquemia e tipo de enxerto utilizado foram obtidos das fichas cirúrgicas do THI-HCPA (anexo 4), preenchidas quando da realização do Tx, e dos prontuários dos pacientes.

A implantação de enxerto de fígado não integral, através das técnicas de redução do enxerto, caracterizou a variável enxerto hepático reduzido.

O tempo de isquemia foi definido como o número de horas compreendido entre a interrupção da circulação hepática, quando da retirada do órgão do doador, e a reperfusão sangüínea venosa no receptor.

O tempo em lista de espera para realizar o Tx foi definido como o número de dias desde a data de notificação de candidato a TxH à CNCDORS até a data do Tx.

Os pacientes foram agrupados em seqüência temporal dos transplantes em primeira e segunda metade para avaliar a curva de aprendizado do Programa THI-HCPA.

4.4.2.3. Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos

Aos pacientes submetidos a TxH foram aplicadas as classificações de Child-Pugh, Malatack, Rodeck, UNOS e PELD.

Na classificação do paciente, segundo os critérios de CHILD & TURCOTTE (1964) e modificados por PUGH *et al.* (1973), as variáveis encefalopatia, ascite, bilirrubinemia total (BT), albuminemia e TP são categorizadas em 3 grupos, conforme os critérios do quadro 3. É classificado como A o paciente que somar até 6 pontos nos critérios tabulados abaixo, como B o que somar de 7 a 9 pontos e como C o que somar 10 ou mais pontos.

Para a classificação de MALATAK (1987), as variáveis colesterolemia, história de ascite, bilirrubinemia não conjugada (BNC) e TTPA são aplicadas segundo os critérios do quadro 4 abaixo. É classificado como de baixo risco o paciente que somar até 27 pontos, como de médio risco o que somar de 28 a 39 pontos e como de alto risco o que somar 40 ou mais pontos.

Para classificar o paciente, segundo os critérios de RODECK (1996), são avaliadas as variáveis BT, albuminemia e escore Z do peso para a idade. É considerado de indicação

urgente de TxH o paciente que apresentar 1 ou mais do seguintes critérios: BT >20 mg/dL, albuminemia <3,3 g/dL e escore Z do peso para a idade <-2,2.

Quadro 3 – Classificação de Child-Pugh

Variável	Pontos	1	2	3
Encefalopatia		Ausente	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4
Ascite		Ausente	Leve	Moderado
BT (mg/dL)		< 2	2 a 3	> 3
Albumina (g/dL)		> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Prolongamento do TP (s)		< 4	4 a 10	> 10
Child-Pugh		A: Até 6 B: 7 a 9 C: 10 ou mais		

Na classificação do paciente, segundo os critérios da UNOS (2000) versão de 1998, é considerado como status 2B o paciente que apresentar ao menos 1 dos seguintes critérios: 1) sangramento por varizes esofágicas ou gastropatia hipertensiva; 2) síndrome hepatorenal, 3) PBE, 4) ascite refratário ou hepato-hidrotórax, 5) colangite recorrente, 6) déficit de crescimento e 7) ascite com terapia diurética, BT >4 mg/dL, albuminemia <3 g/dL, INR >1,7 e desnutrição. É classificado como status 3, o paciente que não se encaixar nos status 1 e 2B, porém que requer cuidados médicos contínuos e que pode ser acompanhado em casa ou próximo ao centro transplantador. A classificação UNOS 1 caracteriza situação de urgência de Tx, sendo critério de exclusão para este estudo.

Quadro 4 – Classificação de Malatack

Variável	Pontos
Colesterol < 100 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
<p>Risco: Baixo: Até 27 Médio: 28 a 39 Alto: 40 ou mais</p>	

O modelo PELD é calculado com as variáveis idade, albuminemia, BT, INR e escore Z do peso ou da estatura para a idade. Atribuindo-se um peso para cada uma das variáveis, conforme equação específica (quadro 5), obtém-se o valor do PELD (UNOS, 2002a; UNOS, 2002b). Os pacientes também podem ser categorizados conforme a classificação PELD descrita no quadro 6.

Quadro 5 – Equação do PELD

Equação do PELD
$\begin{aligned} \text{PELD} = & 0,436 \text{ (se idade } < 1 \text{ ano)} \\ & - 0,687 \times \text{Log}_e(\text{albumina em g/dL}) \\ & + 0,480 \times \text{Log}_e(\text{bilirrubina total em mg/dL}) \\ & + 1,857 \times \text{Log}_e(\text{INR}) \\ & + 0,667 \text{ (se escore Z do peso ou da estatura para a idade } < -2) \end{aligned}$

Quadro 6 – Classificação PELD

Classificação PELD
≥ 25
19 a 24
11 a 18
≤ 10

4.5.LOGÍSTICA

A avaliação de um paciente candidato a TxH envolve múltiplos aspectos e necessita da participação multidisciplinar. Além da coleta da história médica, vacinal e familiar, devem-se avaliar as atuais condições clínicas, cirúrgicas, anestésicas, laboratoriais, nutricionais, psicológicas e sociais. Passos importantes na avaliação inicial são a confirmação do diagnóstico e da indicação do Tx, bem como a identificação de contra-indicações e de

morbidades ou de condições associadas que podem dificultar o Tx. Após a confirmação da necessidade do TxH e a discussão do caso em reunião multidisciplinar com os integrantes do Programa THI-HCPA, as informações do paciente são encaminhadas à CNCDORS para inclusão deste como candidato a Tx. Durante o período de espera, as reavaliações são realizadas em períodos regulares, conforme a necessidade clínica individual.

Quando do surgimento de doação de fígado, a decisão do destino da alocação se faz baseada na tipagem sanguínea, nos tamanhos do doador e do receptor, na necessidade do paciente e no tempo em lista de espera. O candidato escolhido é, então, submetido à avaliação clínica, laboratorial e anestésica para a identificação de situações que, eventualmente, impeçam a realização do TxH. Se em condições, submete-se o paciente à cirurgia de retirada do fígado doente e de implantação do órgão doado. Segue-se um período de recuperação em UTI e de ajuste da imunossupressão medicamentosa. Inúmeras complicações podem interferir na evolução no período que se sucede imediatamente ao Tx. As condutas e os procedimentos, desde a avaliação inicial do possível candidato até o acompanhamento ambulatorial após o Tx, observam as normatizações e padronizações do Programa THI-HCPA (HCPA, 1997; FERREIRA *et al.*, 2000).

Este estudo foi delineado para acompanhar a evolução clínica e laboratorial do paciente, desde sua avaliação inicial ao ser aceito como candidato, até os 7 dias após o TxH.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados de toda a população estudada foram descritos empregando-se tabelas de distribuição de freqüências para variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão, como média (\bar{x}) e DP e mediana (med) e intervalo entre quartis (percentil P25 e P75) para as variáveis contínuas. As comparações foram feitas empregando-se teste t, de Student, quando as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal, e teste U, de

Mann-Whitney, na presença de assimetria. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste do qui-quadrado, de Person, da correção de Yates, do teste exato de Fisher e do cálculo da razão de chances (RC) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Correção de Agresti foi utilizada no cálculo RC quando da ocorrência de valor encontrado igual a zero. Coeficiente de Spearman foi empregado na correlação de variáveis de distribuição assimétrica (KRAMER, 1988). Algumas variáveis contínuas foram categorizadas para aprimoramento da análise. Foi utilizada a técnica de regressão logística para controlar possíveis efeitos de confusão entre as variáveis analisadas. Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), e os resultados foram considerados significantes quando o nível de significância (p) foi menor que 0,05.

Os dados foram armazenados empregando-se o programa Excel da Microsoft. Os cálculos dos escores Z do peso e da estatura para a idade foram realizados conforme as tabelas do *National Center of Health Statistics* (NCHS) através do programa EPIInfo6.

4.7. RESPONSABILIDADE NA PESQUISA

O pesquisador foi responsável pela coleta, armazenamento e revisão dos dados. Os dados antropométricos, as análises bioquímicas e histopatológicas foram realizadas conforme as rotinas dos Serviços do HCPA.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo foram utilizados dados e informações coletadas durante procedimentos diagnósticos e terapêuticos relacionados exclusivamente à assistência aos pacientes candidatos a TxH, em conformidade com as rotinas do Programa THI- HCPA.

O projeto desta pesquisa foi submetido à Comissão Científica do HCPA e aprovado sob o número 97132.

===== 5. RESULTADOS =====

5. RESULTADOS

5.1. ASPECTOS GERAIS

No período de março de 1995 a agosto de 2001, 54 transplantes foram realizados pelo Programa de THI-HCPA em 52 pacientes. Dos 52 pacientes submetidos a um primeiro TxH, 7 (13,5%) foram caracterizados como urgentes. Desses pacientes, 4 (57,1%) apresentavam insuficiência hepática aguda e 3 (42,9%) hepatopatia crônica terminal. Dos transplantes urgentes, 2 (28,5%) evoluíram para o óbito nos primeiros 7 dias.

Dos 45 (86,5%) pacientes transplantados em condição eletiva, e que constituíram o objeto desse estudo, 22 (48,9%) foram do grupo sanguíneo A, 15 (33,3%) do grupo O, 7 (15,6%) do grupo B e 1 (2,2%) do grupo AB.

A figura 2 mostra o número de transplantes eletivos realizados pelo Programa THI-HCPA em cada ano desde março de 1995 a agosto de 2001.

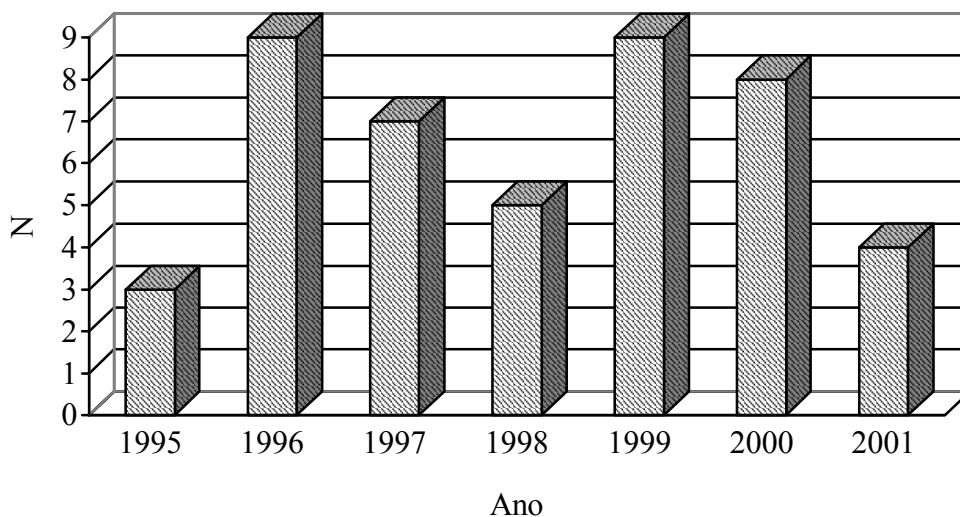


Figura 2 – Número de transplantes hepáticos pediátricos eletivos por ano no HCPA

5.1.1. Características dos Receptores

5.1.1.1. Características Demográficas

Dos 45 pacientes estudados, 21 (46,7%) foram do gênero feminino e 24 (53,3%) masculino. A idade variou de 8 meses a 18,6 anos, com média de 6,1 ($\pm 4,8$) e mediana de 4,7 (2,0 – 10,2) anos. A distribuição das frequências por intervalo de idade está demonstrada na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição de frequências por intervalo de idade dos receptores

Idade dos receptores (anos)	f	%	f acum	% acum
<= 3	19	42,2	19	42,2
> 3 a 5	5	11,1	24	53,3
>5 a 10	10	22,2	34	75,6
>10 a 15	7	15,6	41	91,1
>15	4	8,9	45	100,0
Total	45	100,0	-	-

f: frequência; f acum: frequência acumulada; % acum: porcentagem acumulada

O peso dos pacientes transplantados variou de 7,2 a 58,5 Kg, com média de 21,7 ($\pm 13,3$) e mediana de 16,5 (12,1 – 30,3) Kg. A tabela 7 mostra a distribuição das frequências por intervalo de peso. A estatura variou de 69 a 173 cm, com média de 108,6 ($\pm 28,8$) e mediana de 98,0 (85,8 – 137,0) cm.

O valor do escore Z do peso para a idade dos transplantados variou de -3,00 a 2,35, com média de -0,50 ($\pm 1,05$) e mediana de -0,38 (-1,12 – 0,21). A tabela 8 apresenta as frequências dos intervalos do escore Z do peso para a idade.

O valor do escore Z da estatura para a idade variou de -4,05 a 2,18, com média de -0,71 ($\pm 1,22$) e mediana de -0,90 (-1,54 – 0,03). A tabela 9 apresenta as freqüências dos intervalos do escore Z da estatura para a idade.

Tabela 7 – Distribuição de freqüências por intervalo de peso dos receptores

Peso dos receptores (Kg)	f	%	f acum	% acum
<=10	6	13,3	6	13,3
>10 a 20	20	44,4	26	57,8
>20 a 30	7	15,6	33	73,3
>30 a 40	8	17,8	41	91,1
>40	4	8,9	45	100,0
Total	45	100,0	-	-

Tabela 8 – Distribuição de freqüências por intervalo de escore Z do peso para a idade

Escore Z do peso para a idade	f	%	f acum	% acum
< -2	4	8,9	4	8,9
>= -2 a < -1	9	20,0	13	28,9
>= -1 a < 0	19	42,2	32	71,1
>= 0	13	28,9	45	100,0
Total	45	100,0	-	-

Tabela 9 – Distribuição de freqüências por intervalo de escore Z da estatura para a idade

Escore Z da estatura para a idade	f	%	f acum	% acum
< -2	5	11,1	5	11,1
>= -2 a < -1	16	35,6	21	46,7
>= -1 a < 0	13	28,9	34	75,6
>= 0	11	24,4	45	100,0
Total	45	100,0	-	-

5.1.1.2. Características Clínicas

Na tabela 10 está demonstrada a distribuição das freqüências das doenças que motivaram o Tx, conforme diagnóstico histológico hepático após o Tx. Dois pacientes tiveram os diagnósticos prévios reformulados para fibrose hepática congênita (FHC). Um (2,2%) tinha diagnóstico anterior de cirrose criptogênica (Tx 5) e outro (Tx 29), que inclusive foi submetido à cirurgia de Kasai, de AVB. Em 28 (62,2%) pacientes a AVB foi confirmada como doença. Desses, 24 (85,7%) realizaram cirurgia de Kasai antes do TxH. Além dos 25 pacientes com cirurgia de Kasai, mais 2 foram submetidos à cirurgia abdominal (esplenectomia e gastrostomia) antes do Tx, totalizando 27 (60,0%) pacientes. Em todos os indivíduos, exceto nos portadores de FHC, foi identificada cirrose na avaliação histológica hepática.

As freqüências das complicações anteriores ao TxH estão representadas na tabela 11. A investigação da SHP iniciou-se a partir de 1997, motivo da falta dos dados em 11 (24,4%) pacientes (Tx 1 a 10 e 13).

Tabela 10 – Distribuição de freqüências das doenças que motivaram o transplante

Doença	f	%
Atresia de vias biliares	28	62,2
Cirroze criptogênica	9	20,0
Fibrose hepática congênita	3	6,7
Deficiência de alfa1-antitripsina	2	4,4
Colangite esclerosante	2	4,4
Hepatite auto-imune	1	2,2
Total	45	100,0

Tabela 11 – Distribuição de freqüências das principais complicações apresentadas pelos receptores antes do transplante

Complicação	n	f	%
Ascite	45	23	51,1
Peritonite bacteriana espontânea	23	4	17,4
Síndrome hepatopulmonar	34	17	50,0
Hemorragia digestiva	45	15	33,3

5.1.1.3. Características Laboratoriais

Os valores mínimos, máximos, médias e medianas das variáveis BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia, INR, TTPA, fator V e TFG estão demonstrados na tabela 12, e suas distribuições das freqüências por intervalo de valores são apresentadas na tabela 13.

Em um paciente (Tx 40) a colesterolemia não foi determinada (2,2%). A determinação do fator V nos candidatos a Tx foi introduzida como rotina a partir de janeiro de 1996,

motivo pelo qual 3 (6,7%) pacientes (Tx 1, Tx 2 e Tx 3) não têm dosagem do fator V antes do TxH.

Os métodos de determinação do TTPA e do fator V foram modificadas a partir de dezembro de 1999. O valor dos controles do TTPA foi alterado de 25 para 35 segundos, e o valor mínimo normal do fator V foi elevado de 50,0 para 70,0%, razão para a não realização de análise estatística quantitativa. Os valores do TTPA foram categorizados em igual ou menor a 20 segundos ou maior que 20 segundos acima do controle; e do fator V, em menor que o normal ou maior ou igual ao normal.

Tabela 12 – Distribuição dos valores mínimos, máximos, médias e medianas das variáveis BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia, INR, TTPA, fator V e TFG

Variável	Valor	Mínimo	Máximo	Média (±DP)	Mediana (P25-P75)
Bilirrubinemia total (mg/dL)		0,6	42,9	12,0 (±11,9)	5,6 (2,3 – 20,2)
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)		0,4	27,4	6,1 (±6,5)	3,4 (1,4 – 8,5)
Colesterolemia total (mg/dL)		52	382	156,4 (±71,1)	143,0 (98,0 – 192,5)
Albuminemia (g/dL)		2,0	5,4	3,5 (±0,8)	3,5 (2,9 – 3,9)
INR		1,00	2,82	1,48 (±0,37)	1,44 (1,22 – 1,63)
TTPA (s)		24,0	184,0	-	-
Fator V (%)		34,0	173,0	-	-
TFG (ml/min/1,73m²)		47	457	-	-

Tabela 13 – Distribuição de freqüências por intervalo de BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia, INR, TTPA, fator V e TFG

Variável		f	%	f acum	% acum
Bilirrubinemia total (mg/dL)	<= 10	26	57,8	26	57,8
	> 10 a <= 20	7	15,6	33	73,3
	> 20	12	26,7	45	100,0
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)	<= 6	29	64,4	29	64,4
	> 6 a <= 12	9	20,0	38	84,4
	> 12	7	15,6	45	100,0
Colesterolemia total (mg/dL)	< 100	11	25,0	11	25,0
	>= 100	33	75,0	44	100,0
Albuminemia (g/dL)	< 2,8	8	17,8	8	17,8
	>= 2,8 a < 3,5	13	28,9	21	46,7
	>= 3,5	24	53,3	45	100,0
INR	> 1,5	19	42,2	19	42,2
	<= 1,5	26	57,8	45	100,0
TTPA (Segundos acima do controle)	> 20,0	4	8,9	4	8,9
	<= 20,0	41	91,1	45	100,0
Fator V	< normal	18	42,9	18	42,9
	>= normal	24	57,1	42	100,0
TFG para a idade	< normal	6	13,3	6	13,3
	>= normal	39	86,7	39	100,0

5.1.2. Características dos Doadores e dos Transplantes

Todos os enxertos foram retirados de doadores cadáveres, dos quais 32 (71,1%) eram do gênero masculino. Em 14 (31,3%) transplantes, o gênero do doador foi diferente do gênero do receptor e, em 3 (6,7%), os receptores masculinos receberam enxerto hepático de doadores femininos. A idade dos doadores variou de 1 a 47 anos, com média de 14,8 ($\pm 11,6$) e mediana de 12,0 (5,5 – 21,5) anos. A maioria dos doadores tinha mais de 10 anos. A distribuição das freqüências por intervalo de idade dos doadores está demonstrada na tabela 14.

Tabela 14 – Distribuição de freqüências por intervalo de idade dos doadores

Idade dos doadores (anos)	f	%	f acum	% acum
<= 3	8	17,8	8	17,8
> 3 a 5	3	6,7	11	24,4
>5 a 10	7	15,6	18	40,0
>10 a 18	13	28,9	31	68,9
>18	14	31,1	45	100,0
Total	45	100,0	-	-

De 10 (22,2%) doadores, não foi possível obter o peso corporal. Dos 35 restantes, o peso variou de 9,0 a 80,0 Kg, com média de 42,5 ($\pm 24,3$) e mediana de 35,0 (20,0 – 70,0) Kg. A tabela 15 mostra a distribuição das freqüências por intervalo de peso dos doadores. A razão peso do doador/peso do receptor variou de 0,5 a 9,0, com média de 2,3 ($\pm 2,0$) e mediana de 1,5 (1,0 – 2,6). A tabela 16 mostra a distribuição das freqüências por intervalo de razão peso do doador/peso do receptor.

Tabela 15 – Distribuição de freqüências por intervalo de peso dos doadores

Peso dos doadores (Kg)	f	%	f acum	% acum
<=10	3	8,6	3	8,6
>10 a 20	6	17,1	9	25,7
>20 a 30	6	17,1	15	42,9
>30 a 40	3	8,6	18	51,4
>40	17	48,6	35	100,0
Total	35	100,0	-	-

Tabela 16 – Distribuição de freqüências por intervalo de razão peso do doador/peso do receptor

Razão peso doador/receptor	f	%	f acum	% acum
<1	7	20,0	7	20,0
>=1 a <2	15	42,9	22	62,9
>=2 a <3	6	17,1	28	80,0
>=3 a <5	3	8,6	31	88,6
>=5	4	11,4	35	100,0
Total	35	100,0	-	-

Dos 45 doadores, 18 (40,0%) foram do grupo sanguíneo A, 22 (51,1%) do grupo O, e 4 (8,9%) do grupo B. Oito (17,8%) doadores não foram grupo ABO idênticos aos receptores, porém todos eram ABO compatíveis.

Na tabela 17 está representada a distribuição das freqüências das causas dos óbitos dos doadores.

Tabela 17 – Distribuição de freqüências das causas dos óbitos dos doadores

Causa do óbito do doador	f	%
Traumatismo crânio-encefálico	24	53,3
Acidente vascular cerebral	14	31,1
Eletroplessão	2	4,4
Epilepsia	2	4,4
Tumor cerebral	1	2,2
Outros	2	4,4
Total	45	100,0

A tabela 18 mostra a distribuição das frequências das características estudadas relacionadas aos transplantes.

O tempo de isquemia variou de 5,8 a 15,7 horas, com média de 10,6 ($\pm 2,4$) horas e mediana de 10,5 (9,4 – 12,5) horas. Vinte e seis (57,8%) pacientes tiveram tempo de isquemia maior que 10 horas.

O tempo em lista de espera variou de 2 a 868 dias, com média de 175,2 ($\pm 175,4$) dias e mediana de 128 (45 - 274) dias. Dezesseis pacientes (35,6%) aguardaram mais de 180 dias em lista para Tx.

Tabela 18 – Distribuição de frequências das características relacionadas aos transplantes

Característica	n	f	%
Enxerto reduzido	45	12	26,7
Tempo de isquemia > 10 horas	45	26	57,8
Tempo em lista > 180 dias	45	16	35,6

5.1.3. Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos

Na tabela 19, estão demonstradas as frequências das classificações de Child-Pugh, Malatack, Rodeck, UNOS e PELD. A classificação de Child-Pugh foi aplicada somente aos pacientes com cirrose. Em um paciente (Tx 40), a classificação de Malatack não foi determinada por esse não ter realizado dosagem sérica do colesterol total antes do TxH.

Os valores do PELD variaram de -8 a 34, com média de 8,5 ($\pm 9,6$) e mediana de 7,0 (1,5 – 15,0).

Tabela 19 – Distribuição de freqüências dos modelos prognósticos Child-Pugh, Malatack, Rodeck, UNOS e PELD

Modelo		f	%
Child-Pugh	A	7	16,7
	B	28	66,7
	C	7	16,7
	Total	42	100,0
Malatack	Baixo risco	28	63,6
	Médio risco	11	25,0
	Alto risco	5	11,4
	Total	44	100,0
Rodeck	Urgente	22	48,9
	Eletivo	23	51,1
	Total	45	100,0
UNOS	2B	30	66,7
	3	15	33,3
	Total	45	100,0
PELD	≥ 25	3	6,7
	19 a 24	5	11,1
	11 a 18	9	20,0
	≤ 10	28	62,2
	Total	45	100,0

5.1.4. Características dos Óbitos Ocorridos nos Primeiros 7 Dias

Dos 45 pacientes estudados, 6 (13,3%) evoluíram para o óbito nos primeiros 7 dias após o TxH e se constituíram nos casos desse estudo. Os controles sobreviveram mais de 7 dias e totalizaram 39 (86,6%) pacientes.

A maioria dos óbitos ocorreu nos primeiros 3 dias (66,7%). O dia do óbito, as conclusões das necropsias (em 66,7% dos casos) ou dos exames anatomopatológicos estão relacionados na tabela 20.

Tabela 20 - Dia do óbito após o Tx, causa do óbito, resultados das necropsias ou dos exames anatomopatológicos

Tx n°	Dia após o Tx	Necropsia	Conclusão
10	1	Sim	CIVD, hemorragia subaracnóidea, edema pulmonar, cardiomegalia, esplenomegalia
13	2	Sim	Sépsis, bronquite crônica, petéquias generalizadas
22	5	Sim	Trombose da artéria hepática, numerosos infartos hepáticos, edema cerebral
25	2	Sim	Infartos hepáticos hemorrágicos, congestão e edema cerebral, congestão e edema pulmonar, pancreatite aguda, necrose tubular aguda
33	3	Não	Infartos hepáticos inúmeros e extensos em 65% do parênquima
37	7	Não	Trombose da artéria hepática

CIVD: coagulação intravascular disseminada

5.2. COMPARAÇÕES

5.2.1. Comparações dos Fatores de Risco em Relação ao Óbito nos Primeiros 7 Dias

Os resultados das comparações, através de análise univariada, entre os grupos casos (óbitos: sim) e controles (óbitos: não) quanto à presença das variáveis estudadas estão descritos abaixo.

As variáveis quantitativas idade, peso, escore Z do peso para a idade e da estatura para a idade do receptor, tempo em lista, bilirrubinemias, colesterolemia, idade e peso do doador e razão peso doador/receptor não apresentaram características de distribuição normal (anexo 6).

5.2.1.1. Ocorrência de Óbito e Características dos Receptores

5.2.1.1.1. Ocorrência de Óbito e Características Demográficas

Os resultados das comparações das variáveis quantitativas entre os grupos casos e controles estão relacionados na tabela 21.

A comparação entre os 2 grupos, quanto ao gênero, não demonstrou diferença estatística significativa ($p=0,40$), com 2 (33,3%) pacientes do gênero masculino e 4 (66,7%) do feminino no grupo dos casos, contra 22 (56,4%) masculinos e 17 (43,6%) femininos do grupo controle (RC=0,4, IC95%: 0,1 - 2,4).

A distribuição dos valores da idade está, para cada grupo, representada na figura 3A. O grupo dos casos apresentou valores significativamente menores que o grupo controle (tabela 21). Na comparação por grupos etários, todos os pacientes do grupo dos casos apresentavam idade igual ou inferior a 3 anos, contra 13 (33,3%) do grupo controle, sendo esta diferença significativa ($p=0,0033$; RC=25,5, IC 95%: 1,3 – 487,7).

Tabela 21 – Ocorrência de óbito e características demográficas

Variável	Óbito		p
	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	
	x ±DP mediana (P25 – P75)	x ±DP mediana (P25 – P75)	
Idade do receptor (anos)	1,7 ±0,7 1,5 (1,0 – 2,4)	6,8 ±4,9 5,9 (2,7 – 10,5)	0,0035 ^a
Peso do receptor (Kg)	10,9 ±1,7 11,0 (9,5 – 12,4)	23,3 ±13,5 19,4 (12,6 – 30,6)	0,0062 ^a
Estatura do receptor (cm)	81,3 ±8,1 77,8 (75,9 - 91,3)	112,8 ±28,5 108,5 (89,5 - 137,0)	<0,0001 ^b
Escore Z peso para idade	-0,48 ±0,82 -0,29 (-1,01 – 0,08)	-0,51 ±1,09 -0,38 (-1,12 – 0,29)	0,86 ^a
Escore Z estatura para idade	-0,40 ±1,12 -0,38 (-1,35 – 0,58)	-0,76 ±1,24 -0,90 (-1,59 – -0,09)	0,48 ^a

a) Teste U de Mann-Whitney

b) Teste t student

Os valores dos pesos corporais para cada grupo estão representados na figura 3B. O grupo dos casos apresentou valores significativamente menores que o grupo controle (tabela 21). Naquele grupo todos os pacientes tinham menos de 14 quilogramas. Dois (33,3%) desses pacientes tinham 10 Kg ou menos de peso, contra 4 (10,3%) pacientes do grupo controle, diferença esta não significante ($p=0,18$).

Na figura 3C estão, para cada grupo, representados os valores da estatura. O grupo dos casos apresentou valores significativamente menores que o grupo controle (tabela 21).

Os valores do escore Z do peso para a idade estão, para cada grupo, representados na figura 3D. Não houve diferença entre os 2 grupos (tabela 21). No grupo dos casos 1 (16,7%) paciente apresentou escore Z do peso para a idade igual ou inferior a -1, contra 12 (30,8%) do grupo controle, sem representar, entretanto, diferença estatística significante ($p=0,66$).

A distribuição dos valores do escore Z da estatura para a idade está, para cada grupo, representada na figura 3D. A tabela 21 mostra a comparação entre os 2 grupos. No grupo dos casos, 3 (50,0%) pacientes apresentaram escore Z da estatura para a idade igual ou inferior a -1, contra 18 (46,2%) do grupo controle, diferença esta sem significância estatística ($p=1,00$).

5.2.1.1.2. Ocorrência de Óbito e Características Clínicas

Todos os pacientes que evoluíram para o óbito nos primeiros 7 dias do Tx tinham como diagnóstico AVB. No grupo controle, 22 (56,4%) indivíduos tinham AVB. Esta diferença não foi estatisticamente significante ($p=0,07$).

Do grupo dos casos, 4 (66,7%) pacientes realizaram cirurgia abdominal antes do Tx, contra 23 (59,0%) do grupo controle. A cirurgia de Kasai foi realizada em 4 (66,7%) pacientes do grupo dos casos e em 21 (53,8%) do dos controles. Não houve diferença estatística nas duas situações ($p=1,00$ e $p=0,67$, respectivamente).

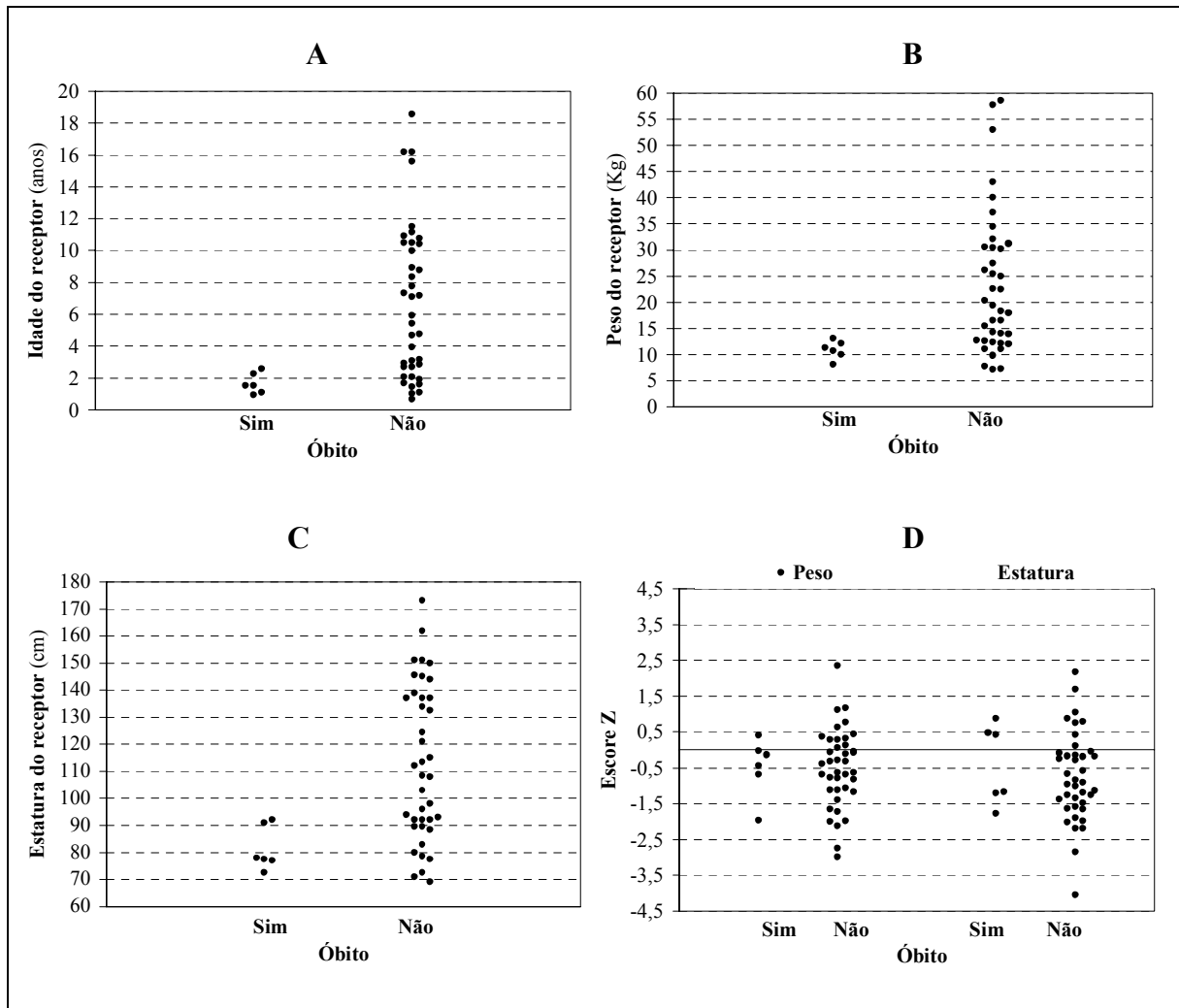


Figura 3 – Distribuição dos valores A) da idade; B) do peso; C) da estatura e D) do escore Z do peso e da estatura para a idade dos receptores e o óbito em 7 dias

Não houve diferença estatística nas comparações entre os grupos casos e controles quanto à ocorrência de ascite, PBE, hemorragia digestiva e SHP antes do TxH (tabela 22).

Tabela 22 – Ocorrência de óbito e principais complicações apresentadas pelos receptores antes do transplante

Variável	Óbito		RC (IC 95%)	p
	Sim (n = 6)	Não (n = 39)		
	f(%)	f(%)		
Ascite (n=45)	4 (66,7)	19 (48,7)	2,1 (0,4 – 12,9)	0,67
Peritonite bacteriana espontânea (n=23)	0 (0,0)	4 (21,1)	0,4 (0,02 – 8,5) ^a	1,00
Hemorragia digestiva (n=45)	2 (33,3)	13 (33,3)	1,0 (0,2 – 6,2)	1,00
Síndrome hepatopulmonar (n=34)	3 (75,0)	14 (46,7)	3,4 (0,3 – 36,8)	0,60

a) Correção de Agresti

5.2.1.1.3. Ocorrência de Óbito e Características Laboratoriais

Os resultados das comparações das variáveis quantitativas e qualitativas entre os grupos casos e controles estão relacionados nas tabelas 23 e 24, respectivamente.

A distribuição dos valores da BT está, para cada grupo, representada na figura 4A. Os valores do grupo dos casos foram significativamente maiores que os do grupo controle (tabela 23). O grupo dos casos apresentou 4 (66,7%) pacientes com BT maior que 20 mg/dL, contra 8 (20,5%) do grupo controle, diferença esta significativa ($p=0,0354$; $RC=7,8$, $IC95\%$: 1,2 a 50,1).

A distribuição dos valores da BNC está, para cada grupo, abaixo representada (figura 4A). Os valores do grupo dos casos foram significativamente maiores que os do grupo controle (tabela 23). O grupo dos casos apresentou 5 (83,3%) pacientes com BNC maior que 6 mg/dL, contra 11 (28,2%) do grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,0165$; $RC=12,7$, $IC95\%$: 1,3 a 121,7).

Tabela 23 – Ocorrência de óbito e BT, BNC, colesterolemia total, albuminemia e INR

Variável	Óbito	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	p
		x ±DP	x ±DP	
		mediana (P25 – P75)	mediana (P25 – P75)	
Bilirrubinemia total (mg/dL)		25,0 ±14,4 24,1 (12,0 – 40,1)	10,0 ±10,3 4,8 (2,2 – 16,0)	0,0083 ^a
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)		15,3 ±8,8 14,4 (7,1 – 24,6)	4,7 ±4,9 3,0 (1,3 – 6,6)	0,0024 ^a
Colesterolemia total (mg/dL) (n=44)		104,3 ±39,2 100 (73 – 146)	164,6 ±71,9 154 (110,8 – 197,8)	0,0385 ^a
Albuminemia (g/dL)		3,1 ±0,8 3,2 (2,5 – 3,8)	3,5 ±0,8 3,5 (3,1 – 3,9)	0,23 ^b
INR		1,67 ±0,60 1,57 (1,11 – 2,34)	1,45 ±0,32 1,41 (1,22 – 1,59)	0,40 ^b

a) Teste U de Mann-Whitney

b) Teste t Student

Tabela 24 – Ocorrência de óbito e TTPA, fator V e TFG

Variável	Óbito	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	RC	p
		f (%)	f (%)	(IC 95%)	
TTPA ≥ 20s^a		1 (16,7)	3 (7,7)	2,4 (0,2 – 27,8)	0,45
Fator V < normal (n=42)		3 (50,0)	15 (41,7)	1,4 (0,3 – 7,9)	1,00
TFG < normal para idade		1 (16,7)	5 (12,8)	1,4 (0,1 – 14,2)	1,00

a) TTPA: em segundos acima do controle

A distribuição da colesterolemia total está representada, para cada grupo, na figura 4B. Os valores do grupo dos casos foram significativamente menores que os do grupo controle (tabela 23). O grupo dos casos apresentou 3 (50,0%) pacientes com colesterolemia total menor que 100 mg/dL, contra 8 (21,1%) do grupo controle, sendo esta diferença sem significância estatística (p=0,15).

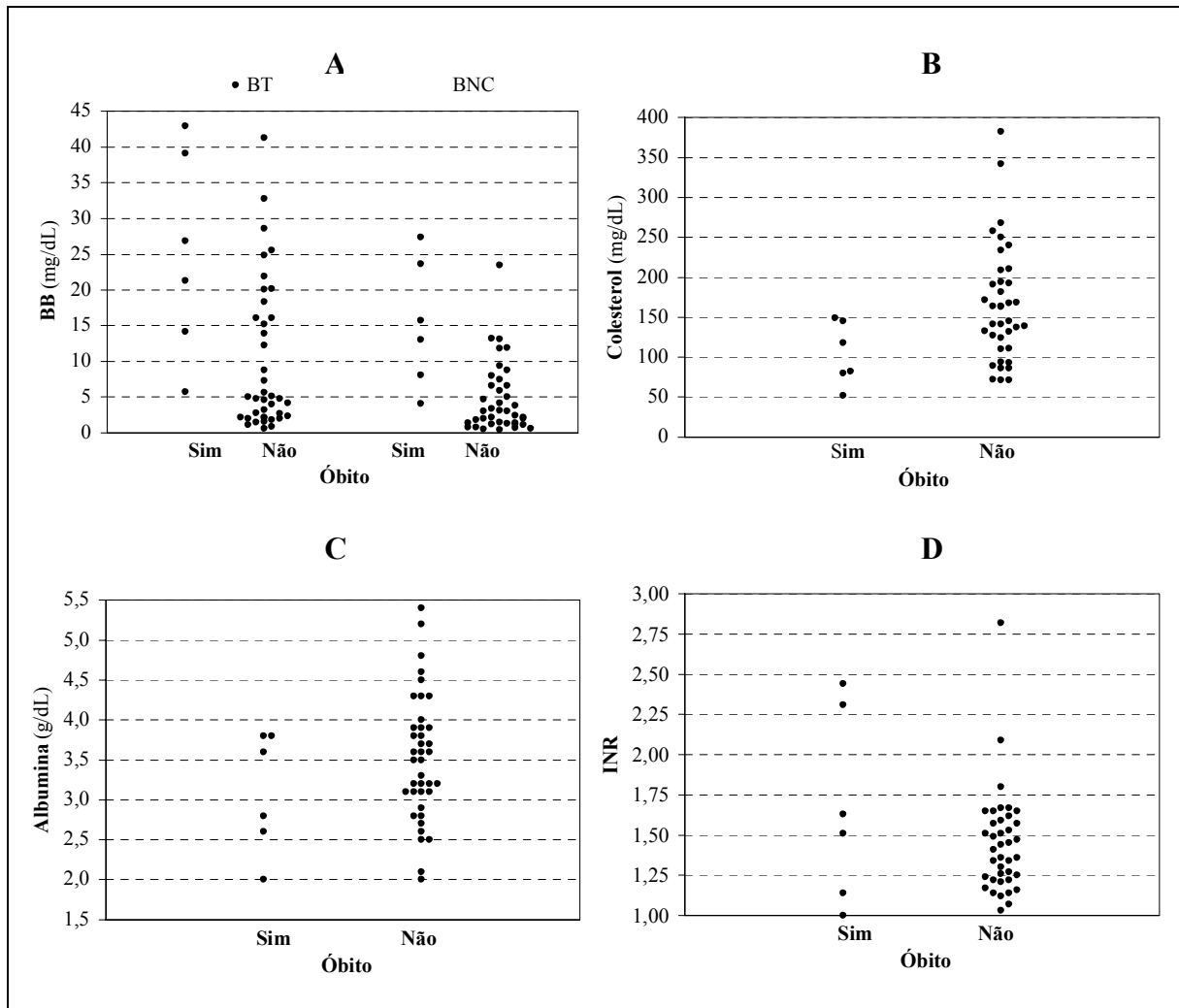


Figura 4 – Distribuição dos valores A) da BT e da BNC; B) da colesterolemia total; C) da albuminemia e D) do INR e o óbito em 7 dias

A distribuição dos valores da albuminemia e do INR estão representadas, para cada grupo, na figura 4C e 4D, respectivamente. Para ambas as variáveis, não houve diferença significativa entre os dois grupos (tabela 23).

5.2.1.2. Ocorrência de Óbito e Características dos Doadores e dos Transplantes

Os resultados das comparações das variáveis qualitativas e quantitativas entre os grupos de casos e controles estão relacionados nas tabelas 25 e 26, respectivamente.

Não houve diferença estatística quanto à ocorrência de óbito em até 7 dias e as variáveis gênero, doador de gênero e grupo sanguíneo ABO não idênticos ao dos receptores, causa do óbito do doador, primeiros transplantes e enxerto reduzido (tabela R25).

Tabela 25 – Ocorrência de óbito e características relacionadas aos doadores e aos transplantes: variáveis categóricas

Variável	Óbito			RC (IC 95%)	p
	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	f (%)		
Gênero feminino	2 (33,3)	11 (28,2)		0,79 (0,1 – 4,9)	0,40
Gênero não idêntico	2 (33,3)	12 (30,8)		1,1 (0,2 – 7,0)	1,00
Grupo ABO não idêntico	1 (16,7)	7 (17,9)		1,1 (0,1 – 10,9)	1,00
Óbito por acidente vascular cerebral	2 (33,3)	12 (30,8)		1,1 (0,2 – 7,0)	1,00
Fígado reduzido	2 (33,3)	10 (25,6)		1,5 (0,2 – 9,2)	0,65
Experiência do THI - 1 ^{os} 22 TxH	3 (50,0)	19 (48,7)		1,1 (0,2 – 5,9)	1,00

A idade do doador não diferiu entre os 2 grupos (tabela 26). No grupo dos casos, 3 (50,0%) doadores tinham mais de 18 anos de idade, contra 11 (28,2%) do grupo controle, diferença esta, sem significância estatística ($p=0,36$). A idade dos doadores era igual ou menor a 3 anos em 3 (50,0%) casos e em 5 (12,8%) indivíduos do grupo controle, sendo esta diferença com significância limítrofe ($p=0,06$; $RC=6,8$, $IC95\%$: 1,1 - 43,5). A distribuição dos valores da idade do doador está, para cada grupo, representada na figura 5A.

O peso do doador foi menor no grupo dos casos, porém sem significância estatística (tabela 26). No grupo dos casos, 2 (66,7%) dos doadores pesavam 12 Kg ou menos, contra 3 (9,4%) dos controles, sendo limítrofe a significância dessa diferença ($p=0,05$; $RC=19,3$, $IC95\%$: 1,3 – 281,6). A razão peso do doador/receptor não foi diferente entre os 2 grupos (tabela 26). A distribuição dos valores do peso do doador está representada na figura 5B.

Tabela 26 – Ocorrência de óbito e características relacionadas aos doadores e aos transplantes: variáveis contínuas

Variável	Óbito	Não (n = 39)		p
	Sim (n = 6)	Não (n = 39)		
	x \pm DP mediana (P25 – P75)	x \pm DP mediana (P25 – P75)		
Idade do doador (anos)	15,5 \pm 15,8 11,0 (2,8 – 29,0)	14,7 \pm 11,1 12,0 (7,0 – 21,0)		0,82 ^a
Peso do doador (Kg) ^c	28,0 \pm 32,0 10,0 (9,0 –)	43,9 \pm 23,6 42,5 (22,0 – 70,0)		0,13 ^a
Razão peso doador/receptor	2,5 \pm 2,8 1,1 (0,8 -)	2,3 \pm 2,0 1,6 (1,0 - 2,6)		0,80 ^a
Tempo de isquemia (horas)	12,5 \pm 1,8 12,4 (10,8 - 13,8)	10,4 \pm 2,3 10,2 (9,2 - 12,0)		0,03 ^b
Tempo em lista (dias)	202,8 \pm 117,2 182,5 (90,3 – 336,3)	170,9 \pm 183,6 117,0 (34,0 – 267,0)		0,22 ^a

a) Teste U de Mann-Whitney

b) Teste t Student

c) N=35 (casos=3)

O tempo de isquemia foi significativamente maior no grupo dos casos (tabela 26). Todos esses pacientes tiveram tempo de isquemia maior que 10 horas, contra 20 (51,3%) do grupo controle, diferença esta, significante ($p=0,0316$). Os valores do tempo de isquemia estão, para cada grupo, representados na figura 5C.

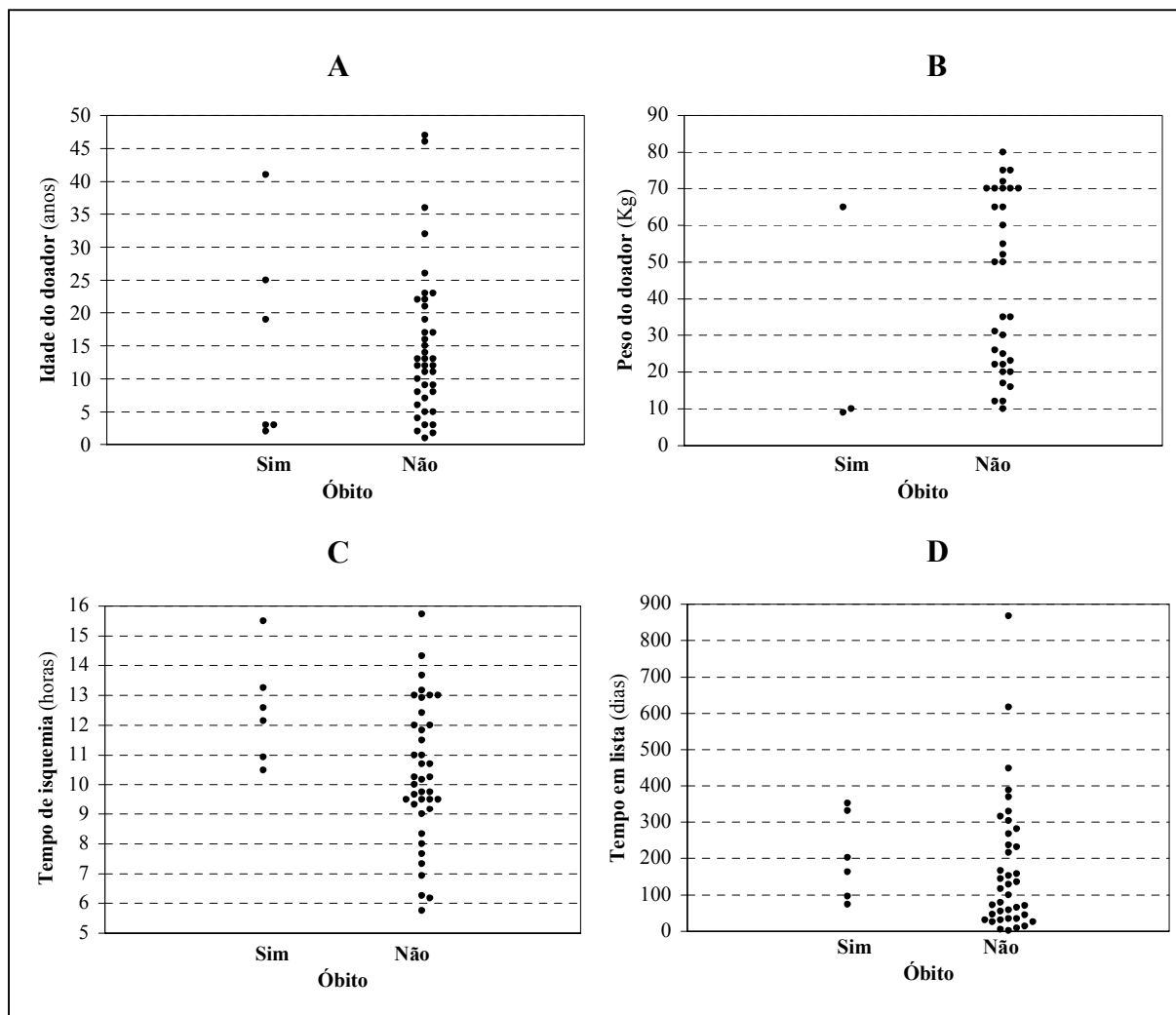


Figura 5 – Distribuição dos valores A) da idade do doador; B) do peso do doador; C) do tempo de isquemia e D) do tempo em lista de espera e o óbito em 7 dias

O tempo de espera em lista, no grupo dos casos, foi maior que no grupo controle, porém sem significância estatística (tabela 26). No grupo dos casos, 3 (50,0%) pacientes aguardaram mais de 180 dias em lista para Tx, contra 13 (33,3%) do grupo controle, também, sem diferença estatística significativa ($p=0,65$). A distribuição dos valores do tempo em lista de espera para o TxH está, para cada grupo, representada na figura 5D.

5.2.1.3. Ocorrência de Óbito e Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos

Nas comparações das classificações de Child-Pugh, Rodeck e UNOS não houve diferença estatística entre os grupo dos casos e controle (tabela 27). Contudo, os pacientes do grupo dos casos apresentavam classificação de Malatack de maior gravidade, com significante diferença na comparação com o dos controles. A RC para o óbito em até 7 dias de TxH foi 18 vezes maior para os pacientes com Malatack alto risco e 10 vezes maior para os médio risco, quando comparados aos pacientes de baixo risco (tabela 27).

A média dos valores PELD foi significativamente maior no grupo dos casos, conforme apresentado na tabela 28 abaixo. A distribuição dos valores do PELD para cada grupo está demonstrada na figura 6A. Quando comparados os pacientes com PELD maior que 10, a RC de óbito em até 7 dias foi 11 vezes maior que a dos com PELD menor ou igual a 10 (tabela 27).

Tabela 27 – Ocorrência de óbito e modelos prognósticos para doentes hepáticos crônicos

Variável	Óbito	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	RC	p
		f(%)	f(%)	(IC 95%)	
Child-Pugh ^a	A	0 (0,0)	7 (19,4)	1,00	0,30
	B	5 (83,3)	23 (64,1)	3,5 (0,2 – 71,2) ^b	
	C	1 (16,7)	6 (16,7)	3,5 (0,1 – 100,5) ^b	
Malatack ^c (risco)	Baixo	1 (16,7)	27 (71,1)	1,00	0,03
	Médio	3 (50,0)	8 (21,1)	10,1 (0,9 – 111,3) ^d	
	Alto	2 (33,3)	3 (7,9)	18,0 (1,2 – 262,7) ^d	
Rodeck	Urgente	4 (66,7)	18 (46,2)	2,3	0,41
	Eletivo	2 (33,3)	21 (53,8)	(0,4 – 14,3)	
UNOS	2B	5 (83,3)	25 (64,1)	2,8	0,65
	3	1 (16,7)	14 (35,9)	(0,3 – 26,4)	
PELD	>10	5 (83,3)	12 (30,8)	11,3	0,0228
	≤10	1 (16,7)	27 (69,2)	(1,2 – 107,0)	

a) Child-Pugh: n=42

b) Child-Pugh B x A e C x A; RC e IC através da correção de Agresti

c) Malatack: n= 44

d) Malatack risco Médio x Baixo e risco Alto x Baixo

Tabela 28 – Ocorrência de óbito e modelo PELD

Variável	Óbito	Sim (n = 6)	Não (n = 39)	p
		x ±DP	x ±DP	
		mediana (P25 – P75)	mediana (P25 – P75)	
PELD		16,2 ±11,9 14,5 (8,0 – 26,5)	7,4 ±8,8 7,0 (1,0 – 13,0)	0,034 ^a

a) Teste t Student

5.2.2. Outras Comparações

5.2.2.1. Idade do Receptor

A idade do receptor apresentou forte correlação com o peso ($r=0,97$) e a estatura ($r=0,97$), como demonstrado na figura 7. O grupo de receptores com idade de até 3 anos, quando comparados aos de idade superior a 3 anos, apresentou maiores níveis de BB e recebeu enxerto de doadores com idade significativamente menor (tabela 29). Todos os enxertos dos 8 doadores com idade até 3 anos e somente 11 (29,7%) enxertos dos 37 doadores maiores de 3 anos foram implantados nas crianças com 3 anos ou menos de idade ($p=0,00035$). A AVB foi a doença que levou à necessidade do TxH em 18 (94,7%) das 19 crianças menores de 3 anos de idade, contra somente 10 (38,5%) dos 26 receptores maiores ($p=0,00041$).

Tabela 29 – Comparações entre as BT e BNC e a idade do receptor

Idade <= 3 anos	Sim (n = 19)	Não (n = 26)	p
	x ±DP	x ±DP	
Variável	mediana (P25 – P75)	Mediana (P25 – P75)	
Bilirrubinemia total (mg/dL)	17,7 ±14,0 16,0 (5,1 – 26,9)	7,8 ±8,2 4,4 (2,2 – 13,0)	0,022 ^a
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)	9,2 ±8,4 7,5 (2,4 – 13,1)	3,8 ±3,5 2,2 (1,4 – 5,2)	0,05 ^a
Idade do doador (anos)	9,8 ±10,5 5,0 (3,0 – 15,0)	18,5 ±11,2 15,0 (11,0 – 23,0)	0,0019 ^a

a) Teste U de Mann-Whitney

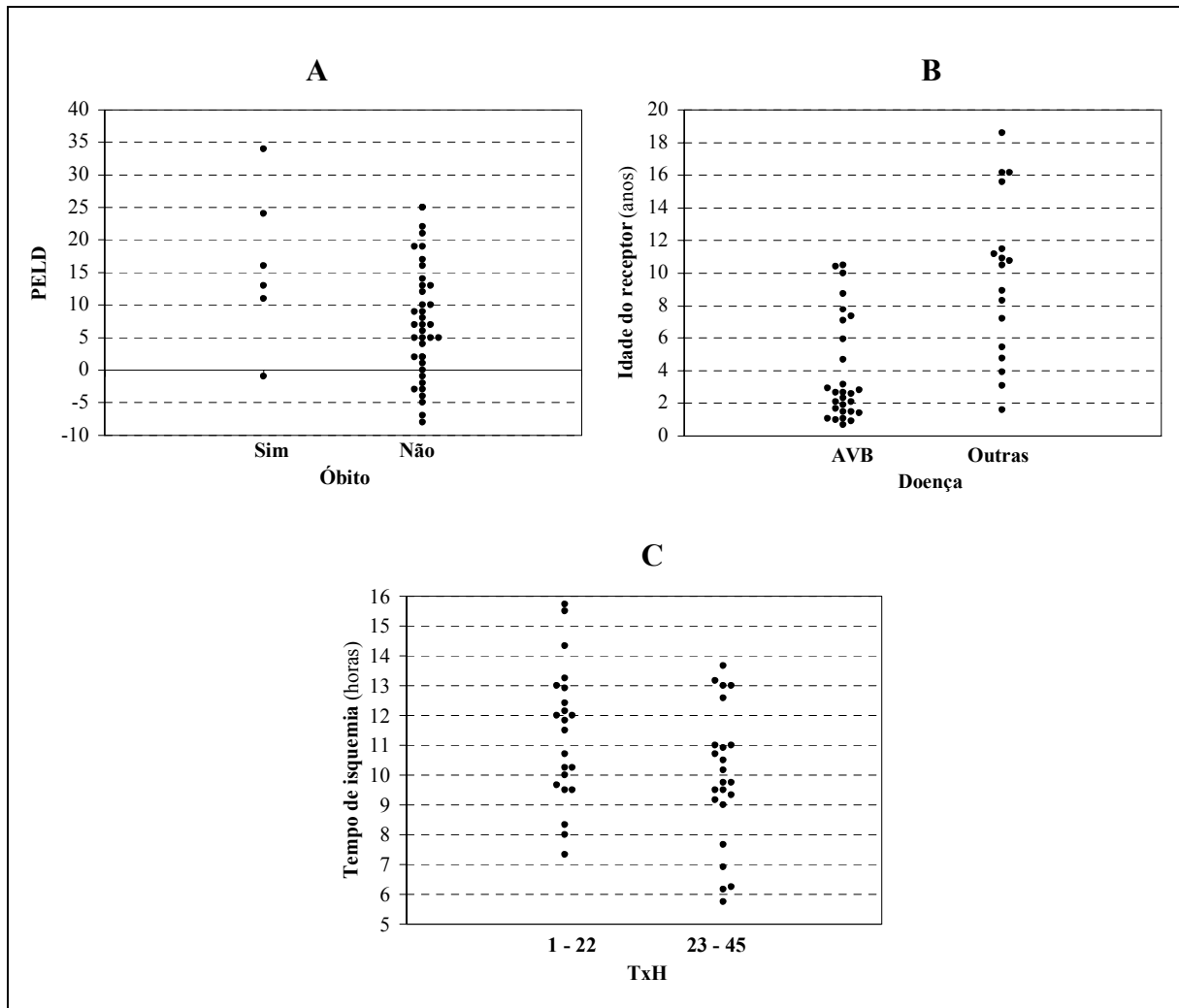


Figura 6 – Distribuição dos valores A) do PELD e o óbito em 7 dias; B) da idade dos receptores e a AVB e C) dos valores do tempo de isquemia e a experiência do Programa THI-HCPA

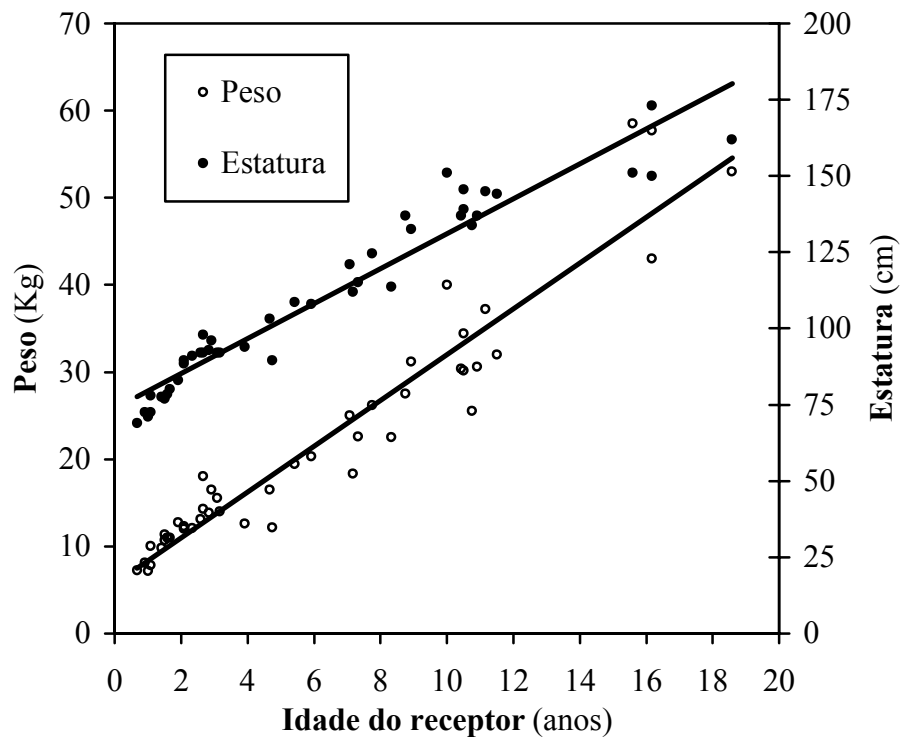


Figura 7 – Correlação idade do receptor e peso e estatura

5.2.2.2. Atresia de Vias Biliares

Os receptores com AVB apresentaram diferenças significantes quando comparadas com as outras indicações do TxH, conforme mostrado na tabela 30. A distribuição dos valores da idade do receptor do grupos AVB e de outros diagnósticos está representada na figura 6B.

Tabela 30 – Comparações entre AVB e outras indicações de transplante hepático

Variável	AVB	Sim (n = 28)		Não (n = 17)		p
		x ±DP		x ±DP		
		mediana (P25 – P75)		mediana (P25 – P75)		
Idade do receptor (anos)		3,9 ±3,2 2,6 (1,5 – 6,8)		9,7 ±5,0 10,5 (5,1 – 13,6)		0,0001 ^a
Peso do receptor (Kg)		16,6 ±8,6 13,5 (10,7 – 22,0)		30,0 ±15,5 30,2 (16,9 – 40,1)		0,0015 ^a
Estatura do receptor (cm)		97,6 ±23,7 92,0 (77,6 – 113,3)		126,8 ±27,6 133,8 (101,3 - 147,5)		0,0013 ^b
Bilirrubinemia total (mg/dL)		14,4 ±13,1 10,6 (3,4 – 24,0)		8,0 ±8,6 4,6 (2,1 – 13,7)		0,05 ^b
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)		7,5 ±7,6 4,0 (1,4 – 12,7)		3,8 ±3,2 3,0 (1,4 – 5,5)		0,031 ^b
Idade do doador (anos)		10,7 ±10,1 8,0 (3,0 – 13,8)		21,6 ±11,0 19,0 (12,5 – 24,5)		0,0003 ^a
Tempo de isquemia (horas)		11,3 ±2,3 11,4 (9,8 – 13,0)		9,5 ±2,1 9,5 (8,0 – 10,5)		0,011 ^b

a) Teste U de Mann-Whitney

b) Teste t Student

5.2.2.3. Experiência do Programa THI-HCPA

As comparações entre os primeiros 22 e os 23 transplantes seguintes estão demonstradas, para as variáveis quantitativas e qualitativas, nas tabelas 31 e 32, respectivamente. Embora as medianas sejam menores nos transplantes 23-45, não há diferenças significantes entre as idades dos receptores e as dos doadores (tabela 31). Entretanto, há significativamente maior número de receptores e de doadores de 3 anos ou menos nos últimos transplantes (tabela 32). O tempo de isquemia foi consideravelmente menor nos últimos 23 pacientes e a distribuição de seus valores está, para cada grupo, representada na figura 6C. Também há maior frequência de AVB no segundo grupo, porém sem ser esta diferença significativa (tabela 32). O número de pacientes que receberam enxerto reduzido foi significativamente maior no primeiros 22 transplantes (tabela 32).

Tabela 31 – Comparações entre os primeiros 22 e os últimos 23 transplantes e a idade do receptor, a idade do doador e o tempo de isquemia

Variável	Primeiros 22 Tx	Sim (n = 22)	Não (n = 23)	p
		x ±DP	x ±DP	
		mediana (P25 – P75)	mediana (P25 – P75)	
Idade do receptor (anos)		6,8 ±4,8 5,1 (2,8 – 10,5)	5,4 ±4,9 2,7 (1,6 – 8,9)	0,17 ^a
Idade do doador (anos)		17,2 ±8,2 17,0 (10,8 – 22,3)	12,6 ±13,9 7,0 (3,0 – 15,0)	0,0146 ^a
Tempo de isquemia (horas)		11,4 ±2,3 11,7 (9,6 – 12,9)	9,9 ±2,3 9,8 (9,0 – 11,0)	0,041 ^b

a) Teste U de Mann-Whitney

b) Teste t Student

Tabela 32 – Comparações entre os primeiros 22 e os últimos 23 transplantes e a idade do receptor, a idade do doador, a AVB e o tipo de enxerto

Variável	Primeiros 22 Tx	Sim (n = 22)	Não (n = 23)	p
		f (%)	f (%)	
Idade do receptor ≤ 3 anos		6 (27,3)	13 (56,5)	0,09 ^a
Idade do doador ≤ 3 anos		1 (4,5)	7 (30,4)	0,047 ^b
Idade do doador > 18 anos		10 (45,5)	4 (17,4)	0,09 ^a
AVB		11 (50,0)	17 (73,4)	0,18 ^a
Fígado reduzido		10 (45,5)	2 (8,7)	0,0143 ^a

a) Correção de Yates

b) Teste Exato de Fisher

Na tabela 33, estão demonstradas as modificações das variáveis idade do receptor e do doador com a evolução dos anos de Tx. Há uma nítida redução, nos 2 últimos anos, da idade do receptor, com maior participação de crianças com 3 anos ou menos, bem como uma redução da idade dos doadores, com menor número de doadores adultos e maior de doadores com 3 anos ou menos de idade.

Tabela 33 – Idade dos receptores e dos doadores desde 1995 até 2001

Ano	Idade do receptor				Idade do doador		
	f (%)	f acum (%acum)	x ±DP med (P25 – P75)	≤3 anos N (%)	x ±DP med (P25 – P75)	≤3 anos N (%)	>18 anos N (%)
1995	3 (6,7)	3 (6,7)	9,9 ±9,8 8,3(2,8 –)	1 (33,3)	13,7 ±5,0 13,0(9,0 –)	0 (0,0)	1 (33,3)
1996	9 (20,0)	12 (26,7)	4,8 ±3,3 4,7(3,3 – 7,1)	2 (22,2)	18,8 ±8,3 17,0(12 – 24)	0 (0,0)	4 (44,4)
1997	7 (15,6)	19 (42,2)	7,6 ±4,0 10,4 (2,7 – 10,5)	2 (28,6)	15,7 ±7,0 12,0(10,0 – 23,0)	0 (0,0)	3 (42,9)
1998	5 (11,1)	24 (53,3)	9,8 ±6,4 10,9(3,3 – 15,9)	1 (20,0)	17,0 ±10,7 16,0(7,5 – 27,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
1999	9 (20,0)	33 (73,3)	6,5 ±5,2 7,1(1,8 – 10,2)	4 (44,4)	22,6 ±17,6 14,0(8,0 – 43,5)	1 (11,1)	4 (44,4)
2000	8 (17,8)	41 (91,1)	3,5 ±3,5 2,2(1,0 – 6,5)	6 (75,0)	5,6 ±4,5 4,5(2,0 – 7,8)	4 (50,0)	0 (0,0)
2001	4 (8,9)	45 (100,0)	2,8 ±2,2 2,1(1,3 – 5,0)	3 (75,0)	3,5 ±1,9 4,0(1,5 – 5,0)	2 (50,0)	0 (0,0)

5.3. ANÁLISE MULTIVARIADA

Foi realizada regressão logística para avaliar os fatores independentes para o óbito em 7 dias. As variáveis incluídas no modelo foram idade, tempo de isquemia, BNC e colesterolemia total, conforme demonstrada na tabela 34. Não foi identificada variável independente.

Tabela 34 – Regressão logística: fatores de risco relacionados ao óbito em 7 dias

Variável	RC	IC 95%	p
Tempo de isquemia (horas)	61,76	0,08 - 50698,52	0,23
Idade do receptor (anos)	0,004	0,00 - 44,28	0,25
Bilirrubinemia não conjugada (mg/dL)	2,62	0,59 - 11,60	0,21
Colesterolemia total (mg/dL)	0,90	0,76 - 1,07	0,22

===== 6. DISCUSSÃO =====

6. DISCUSSÃO

6.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

6.1.1. Introdução

As crianças portadoras de doença hepática crônica, antes da era dos transplantes de fígado, estavam condenadas a uma vida curta e de má qualidade. O TxH trouxe uma nova perspectiva de tratamento, entretanto permanece sendo um desafio cercado de grande expectativa, pois inúmeros fatores concorrem para o seu resultado. A probabilidade de sobrevivência após o Tx pode variar de forma considerável, dependendo da perícia clínica, da técnica cirúrgica disponível em cada centro e dos critérios de seleção dos doadores e dos candidatos (SHAW *et al.*, 1989a). Embora tenha havido significativa redução da mortalidade após o Tx, o sucesso pleno ainda é uma utopia.

Pesquisas sobre os fatores envolvidos com o resultado dos transplantes de órgãos sólidos são de particular interesse, não apenas pelo custo deste procedimento, mas também pela escassez de doadores. Dados objetivos do Tx podem permitir a identificação de fatores de risco para pior resultado e a alocação dos órgãos doados ao receptor mais adequado (CLAVIEN *et al.*, 1994). Além disso, o exame continuado das causas do fracasso em cada centro pode dar embasamento às estratégias para melhorar o cuidado de todos os pacientes (SHAW *et al.*, 1989a).

O Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA constitui-se em centro de referência no tratamento de crianças com doenças hepáticas e na formação de recursos humanos na área de gastroenterologia e hepatologia infantil. Em março de 1995, o Programa THI-HCPA, especialmente orientado ao TxH de crianças, realizou seu primeiro Tx. Esse estudo analisou a experiência inicial do Programa e se propôs a identificar, de uma

forma sistematizada, alguns dos possíveis fatores relacionados ao resultado imediato, de forma a colaborar na busca de soluções e alternativas.

6.1.2. Da Qualidade dos Dados

As avaliações clínicas e o acompanhamento em lista de espera da maioria dos candidatos a TxH estudados foram realizados pelo pesquisador, assim como o preenchimento das fichas de candidato e de receptor. O banco de dados do THI foi criado e alimentado pelo pesquisador. Todas as informações passíveis de conferência foram checadas, comparando-se as diversas fontes de informação. As variáveis escore Z do peso e da estatura para a idade, TFG e os modelos prognósticos, foram revisados e calculados com base nos dados coletados antes e no momento do Tx. Das 1190 informações relacionados às 22 variáveis dos receptores e às 5 dos modelos prognósticos somente 16 (1,3%) dados não estavam disponíveis para análise. Das variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico, todos os dados estavam disponíveis e foram analisados. As variáveis gênero, idade, grupo sanguíneo e causa do óbito do doador foram relatados com precisão, mas as informações relacionadas ao peso do doador estavam incompletas.

6.1.3. Da Metodologia

Como se sabe, nos estudos de caso-controle parte-se do efeito em busca das causas, ou seja, os pacientes são incluídos de acordo com presença (caso) ou ausência (controle) do desfecho e avalia-se a exposição no passado a potenciais fatores de risco. Apesar de não se poder estimar diretamente as incidências entre expostos ou não expostos, pode-se estimar a razão das incidências através do cálculo da RC, também chamada de razão de produtos cruzados ou, em inglês, *odds ratio* (KRAMER, 1988; WAGNER & CALLEGARRI-JACQUES, 1998).

Nesse estudo, o desfecho escolhido, o óbito ocorrido até o sétimo dia após a realização do TxH, é categórico e com definição precisa, sem margem de dúvida na definição dos casos e dos controles. A definição do tempo do óbito até o sétimo dia do Tx justifica-se pela preocupação com a alta mortalidade descrita na literatura nesse período (GARTNER *et al.*, 1984; BUSUTTIL *et al.*, 1991; BELLE & DETRE, 1993; ADAM *et al.*, 2000; SIEDERS *et al.*, 2000). Em análise anterior, com uma parcela dos pacientes aqui analisados e incluindo aqueles com indicação urgente, havíamos verificado 20% de óbito na primeira semana (KIELING *et al.*, 1998). A perda do enxerto, pela necessidade de reTx ou pelo óbito, também é mais freqüente nos primeiros 7 dias após o Tx, chegando a 19%, como mostra o recente estudo de SIEDERS *et al.* (2002).

As características clínicas dos receptores, principal enfoque desse estudo, tais como condição clínica, idade, peso, UNOS, gravidade da doença e diagnóstico, influenciam na sobrevida, porém são limitadas ao período pós-operatório inicial e não têm um papel significativo no seguimento mais tardio (RYCKMAN *et al.*, 1999; KIM & DICKSON, 2001). Foram analisadas, principalmente, as características dos receptores, pois buscávamos identificar variáveis que pudessem sofrer maior impacto com o aprimoramento da atuação do Programa THI-HCPA.

Inúmeros desfechos relacionados ao Tx têm sido utilizados nos relatos localizados na literatura (quadro 1). Estudos que avaliam os fatores de risco no TxH, geralmente, utilizam como desfecho a mortalidade ou complicações específicas, tais como infecções ou disfunção primária do enxerto, sem graduação de sua severidade. A falta de uniformidade nas terminologias e classificações empregadas nesses estudos dificulta as comparações dos resultados (CLAVIEN *et al.*, 1994; ADAM *et al.*, 2000).

Como na maioria dos centros transplantadores pediátricos, mesmo nos EUA, o número anual de TxH é reduzido (MCDIARMID, 2001), estudos de curta duração em um único

centro, geralmente não proporcionam amostras de tamanho suficiente para análise adequada dos múltiplos fatores de risco envolvidos. Por outro lado, séries de longa duração apresentam pacientes submetidos a TxH sob diferentes condições. O ganho de experiência dos centros transplantadores e a aquisição de novos conhecimentos determinam constantes modificações nos protocolos (SALT et al., 1992; ANDREWS et al., 1996; GOSS et al., 1996 1998; TALBOT et al., 1997; SPLIT, 2001). Essas observações reforçam os projetos de constituição de banco de dados de múltiplos centros, como do *SPLIT Research Group* ou do *European Liver Transplant Registry*, que permitem análises estatísticas mais detalhadas.

6.1.3.1. Critérios de Exclusão

A necessidade urgente de Tx, quando o paciente está sob grande risco de óbito, devido à insuficiência hepática aguda ou crônica, obriga a realização do TxH sob condições clínicas precárias e sob cuidados intensivos. Diversos estudos demonstraram que, nos pacientes em situação de urgência (em UTI, sob suporte de vida, em coma ou classificadas como UNOS 1), tanto nas doenças crônicas como agudas, a mortalidade após o Tx é significativamente maior (BISMUTH et al., 1987; OTTE et al., 1990 e 1994; BELLE & DETRE, 1993; MARINO et al., 1998; ADAM et al., 2000; SIEDERS et al., 2000; HARTLEY et al., 2001; SPLIT, 2001). No período desse estudo, 7 pacientes foram submetidas a TxH pelo Programa THI-HCPA em situação de urgência e, portanto, foram excluídos dessa análise.

Os pacientes submetidos a reTx também têm maior risco de óbito, pois estão em condições clínicas desfavoráveis relacionadas à disfunção do enxerto, como insuficiência respiratória e renal e infecções (WONG et al., 1997; MARINO et al., 1998; ADAM et al., 2000; SIEDERS et al., 2000 e 2002). No estudo de ADAM et al.(2000) com os dados do *European Liver Transplant Registry*, o reTx foi o maior fator de risco identificado para o óbito em 1 ano, tanto para adultos como crianças. Na faixa etária pediátrica o reTx

representou um risco 2,7 vezes maior de óbito em 1 ano, menor somente que o câncer como indicação de Tx (2,9 vezes). No período do nosso estudo, somente 2 (4,4%) pacientes foram submetidos a reTx e, até agosto de 2001, não havia sido realizado no HCPA nenhum Tx com fígado dividido em 2 (*split liver*) nem com doador vivo relacionado.

6.1.3.2. Definição das Variáveis

Todas as variáveis (tabela 5) utilizadas como fatores de risco já faziam parte do protocolo do Programa THI-HCPA (anexos 1, 2, 3 e 4), com exceção dos modelos prognósticos de Rodeck, do PELD e do cálculo da TFG.

Algumas variáveis, tais como a doença do receptor e a causa de morte do doador, apresentaram grande diversidade de categorias. Devido ao reduzido número de casos, tais variáveis foram agrupadas quando da aplicação da estatística inferencial nas comparações quanto ao desfecho escolhido. AVB foi a doença mais comum e, por isso, comparada a todas as outras indicações de TxH. Óbito do doador por acidente vascular cerebral, embora não fosse a causa mais prevalente, é descrito na literatura como um fator de risco que influencia no resultado do Tx e foi comparado a todas as causas de morte dos doadores. A classificação PELD foi reduzida a 2 categorias (>10 e ≤ 10).

6.1.3.3. Tratamento Estatístico

Foi realizada análise estatística descritiva detalhada, com demonstração dos intervalos de variação e das medidas de tendência central, tanto da média e DP e quanto da mediana e do intervalo entre quartis. Devido à quantidade de variáveis, privilegiou-se a apresentação em forma de tabelas descritivas.

Em relação à análise estatística inferencial, o pequeno número de casos (desfechos) exigiu a aplicação do teste exato de Fisher no cálculo do nível de significância do Qui-

quadrado. Estimativas de risco das variáveis categóricas foram obtidas através do cálculo da RC de exposição entre casos e controles. Para algumas variáveis que apresentaram casela nula foi necessário o emprego da fórmula de Agresti (AGRESTI, 1990) para o cálculo do IC.

Em nosso estudo, foi empregado o modelo de regressão logística com 4 variáveis para avaliar os fatores associados ao óbito (tabela 34). Apesar da consistência do modelo, devido ao número de pacientes analisados, os IC foram tão grandes, que os resultados se tornam difíceis de valorar. ROTHMAN (1986) sugere que é ineficiente a realização da regressão logística quando se analisa um número demasiado de fatores para as observações realizadas. O autor considera que incluir variáveis em número superior a 20 ou 30% das observações feitas não é recomendável. Como, em nosso estudo, 6 pacientes morreram na primeira semana, um modelo com no máximo 2 variáveis poderia ser adequadamente construído.

6.2. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A abrangência de um programa de TxH pediátrico se inicia no recém-nascido e se estende até a adolescência, sendo a idade limite do receptor variável, conforme as definições de cada centro ou país. A maioria dos relatos coloca a idade de 18 anos como limite superior do receptor pediátrico (STARZL *et al.*, 1979; BREMS *et al.*, 1987; VACANTI *et al.*, 1987; ESQUIVEL *et al.*, 1991; DREWS *et al.*, 1997; GOSS *et al.*, 1998; EDWARDS *et al.*, 1999; GANSCHOW *et al.*, 2000; JAIN *et al.*, 2000 e 2002; MIGLIAZZA *et al.*, 2000; FEICKERT *et al.*, 2001; SPLIT, 2001). BELLE & DETRE (1993), analisando os dados de 8501 pacientes registrados na UNOS dos EUA, definiram como pediátrico o paciente cuja idade na data do Tx era menor de 16 anos. Na análise dos dados de 22089 pacientes dos centros transplantadores europeus, ADAM *et al.* (2000) consideraram crianças aqueles abaixo de 15 anos de idade. Em outros relatos, os autores reputaram como pediátrico o Tx de paciente abaixo de 15 (LERUT *et al.*, 1999; REDING *et al.*, 1999b) ou 16 anos de idade (SALT *et al.*,

1992; SIEDERS *et al.*, 1999). De forma diversa, há relatos que determinaram como Tx pediátricos pacientes com idade até 21 ou 22 anos, como em Miami (LANGHAM *et al.*, 2001) e em Madri (GARCIA *et al.*, 1999), respectivamente. De qualquer forma, independente do limite superior ser 15, 16, 18 ou 22 anos, a grande variação da idade representa uma diversidade de tamanho, tanto em peso como em estatura, e de características fisiológicas e psicológicas que condicionam condutas e procedimento em muito diferentes. Em nosso estudo, o peso variou mais de 8 vezes entre o menor e o maior paciente, o que dá uma idéia da dimensão do desafio do manejo dos transplantados pediátricos.

A idade de nossos pacientes variou de 8 meses a 18,6 anos de idade. Houve inequívoca relação direta, como pode-se verificar na figura 7, entre a idade, o peso e a estatura das crianças e dos adolescentes.

Aspectos fisiológicos e anatômicos dos lactentes acarretam situações durante o TxH que os diferenciam dos adultos e das crianças maiores e que determinam cuidados especializados. Os lactentes apresentam maior necessidade energética e maior dificuldade respiratória, relacionadas à menor complacência pulmonar e à menor capacidade residual funcional, e comprometida pela abertura da parede abdominal (BEATH *et al.*, 1993a). Em nossa série, as crianças com 3 anos ou menos de idade representaram 42,2% do total dos pacientes (tabela 6). Como demonstrado na tabela 33, houve um progressivo aumento da participação dessas crianças com a evolução do programa THI-HCPA. Nos 2 últimos anos, as crianças transplantadas com 3 anos ou menos de idade corresponderam a 75,0% do total dos transplantes eletivos. Esse dado é semelhante ao descrito por KUANG *et al.* (1996), em que, no período de 1992 a 1995, a participação das crianças menores de 2 anos atinge 60% dos transplantados. TALBOT *et al.* (1997) destacaram que a média da idade foi reduzida de 13 anos em 1985 para 1,8 anos em 1994 e 1995. BURDELSKI *et al.* (1999) relataram que mais

da metade dos pacientes pediátricos em Hamburgo, Alemanha, apresentavam menos de 10 Kg de peso corporal.

A comparação entre as duas metades da série analisada nesse estudo (tabela 31), mostrou que, acompanhando a redução da idade dos receptores, houve maior frequência da AVB como doença que levou ao TxH na segunda fase. Embora não tenha sido demonstrada a significância estatística, a frequência de AVB passou de 50,0 para 73,4% dos transplantes. Também pôde ser verificada uma significativa diminuição do emprego de enxerto reduzido no segundo período, em contraste com a experiência descrita na literatura, em que há uma progressiva maior utilização das técnicas de redução hepática, além do emprego de *split liver* e de doador vivo (KUANG *et al.*, 1996; LOPEZ SANTAMARIA *et al.*, 1999). A maior frequência de implantes de fígados completos na segunda metade dessa série decorreu, provavelmente, da maior participação de doadores de menor idade e da diminuição do número de doadores adultos (tabela 31 e 32). Outro aspecto distinto entre os 2 períodos foi a significativa diminuição do tempo de isquemia na segunda metade (tabela 31). A média do tempo de preservação foi reduzida em 1,5 horas, apesar do menor tamanho dos receptores e da maior frequência de AVB, fatores que, teoricamente, poderiam dificultar a retirada do fígado doente e a implantação do enxerto. A maior utilização de fígado inteiro nesses pacientes deve ter contribuído para diminuir o tempo de isquemia.

No Tx pediátrico, a maioria dos relatos (ANDREWS *et al.*, 1989 e 1996; SALT *et al.*, 1992; BELLE & DETRE, 1993; CIOCCA *et al.*, 1995; BUCUVALAS *et al.*, 2001; LANGHAM *et al.*, 2001; PEETERS *et al.*, 2001; SPLIT, 2001) demonstra leve predomínio do gênero feminino, embora algumas publicações indiquem o contrário (DREWS *et al.*, 1997; SIEDERS *et al.*, 1999; GANSCHOW *et al.*, 2000; FEICKERT *et al.*, 2001), como no Tx de adultos, em que o gênero masculino é preponderante (BELLE & DETRE, 1993; HARTLEY *et al.*, 2001). Talvez esta maioria do gênero feminino nos transplantes hepáticos

pediátricos seja influenciada pela predominância feminina (1:0,64) dentre as crianças com AVB, principal indicação de TxH (NIO & OHI, 2000). Entretanto, em nosso estudo, o gênero masculino foi mais freqüente, tanto entre todos os transplantados (53,3%), como entre os portadores de AVB (53,6%).

Além da alta prevalência da AVB como doença que determinou a necessidade do TxH nesse estudo, a cirrose criptogênica foi a segunda indicação (tabela 10). Na literatura internacional que descreve TxH em crianças verificamos uma prevalência entre 2,9 e 7,1% de cirrose criptogênica (ANDREWS *et al.*, 1989; OTTE *et al.*, 1990; BELLE & DETRE, 1993; GRIDELLI *et al.*, 1994; DREWS *et al.*, 1997; GARCIA *et al.*, 1999; RYCKMAN *et al.*, 1999; MIGLIAZZA *et al.*, 2000; FEICKERT *et al.*, 2001; HARTLEY *et al.*, 2001; PEETERS *et al.*, 2001; JAIN *et al.*, 2002). Na Argentina, CIOCCA *et al.*(1995) demonstraram uma prevalência de 8,2% em crianças transplantadas. No relato da experiência inicial do grupo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, MAKSOUD *et al.*(1991) descreveram 1/3 de crianças com cirrose criptogênica entre as 9 transplantadas e 13,7% das 73 crianças avaliadas para o TxH. No mesmo grupo, em estudo posterior, de 355 crianças e adolescentes avaliados para o TxH, 9% tiveram o diagnóstico de cirrose criptogênica (PORTA *et al.*, 1997). COELHO *et al.*(1995) de Curitiba, Paraná, descreveram 22,9% de pacientes com cirrose criptogênica entre crianças e adultos submetidos ao TxH. A alta freqüência de cirrose criptogênica descrita nos diferentes centros transplantadores brasileiros demonstra bem a dificuldade do diagnóstico etiológico no nosso país.

Outro aspecto referente ao item doença motivadora do Tx que merece destaque é a questão da reformulação diagnóstica. VAN THIEL (1985) relatou que 20% dos pacientes avaliados para TxH haviam sido encaminhados com o diagnóstico incorreto, e que 20 a 30% não tinham diagnóstico específico. WHITINGTON & ALONSO (1996) relataram que, em Chicago, aproximadamente ¼ das crianças encaminhadas não necessitavam do TxH ou

poderiam ser beneficiadas com outras terapias. Na nossa série, 2 pacientes sofreram retificação do diagnóstico após o estudo histopatológico do fígado doente. O paciente do Tx 5 veio encaminhada com diagnóstico de cirrose criptogênica, enquanto que o paciente do Tx 29 havia realizado cirurgia de Kasai por apresentar icterícia colestática neonatal e tinha AVB como diagnóstico. Em ambos, a principal indicação para a realização do Tx eram os múltiplos episódios de hemorragia de varizes esofágicas secundárias à hipertensão porta. Nos 2 casos, o diagnóstico foi modificado para FHC após o TxH. Um cuidadoso processo de avaliação pré-Tx é importante e inclui a confirmação do diagnóstico de encaminhamento, pois o TxH deve ser reservado aos casos que não tenham outras alternativas terapêuticas.

6.3. ANÁLISE DAS CAUSAS DOS ÓBITOS DOS RECEPTORES

Analisando as causas dos óbitos e as características das crianças que morreram nos 7 primeiros dias de TxH (tabela 20), verificamos 2 pacientes (Tx 10 e Tx 13) cujos achados necroscópicos apontam infecção e sépsis como causa de morte. Em outros dois casos, as mortes foram secundárias à TAH (Tx 22 e Tx 37). Em um terceiro caso (Tx 25), embora não tenha sido identificada TAH, os achados necroscópicos e anatomopatológicos são indicativos de TAH. Como características comuns a esses três casos, identificamos a idade do doador menor de 3 anos e o implante de enxerto inteiro. A literatura médica tem demonstrado claramente que, quando os doadores são pequenos, devido ao tamanho dos vasos sanguíneos, há maior risco de TAH, perda do enxerto e óbito do receptor (TAN *et al.*, 1988; BRANT DE CARVALHO *et al.*, 1991; CACCIARELLI *et al.*, 1997; COX *et al.*, 2001).

O último receptor (Tx 33) que faleceu na primeira semana de TxH recebeu fígado inteiro. Apesar de ser submetido à ressecção dos segmentos hepáticos II e III no segundo dia de Tx, devido à restrição ventilatória secundária à distensão abdominal e a uma tentativa de reTx no terceiro dia de pós-operatório, o paciente não sobreviveu. Segundo OTTE *et*

al.(1987b), a decisão de redução hepática deve ser baseada na comparação do tamanho do enxerto com o do fígado doente a ser removido, e a implantação de enxerto muito grande pode resultar na necrose hepática induzida pela pressão do fechamento da parede. Nas crianças pequenas, em particular, o fechamento apertado do abdômen pode resultar em uma forma abdominal de síndrome compartimental, causada pela seqüestração de fluidos no intestino e no novo fígado. O fechamento abdominal tardio pode evitar tal situação e permitir melhor perfusão do enxerto hepático (KUANG *et al.*, 1996; NOUJAIM *et al.*, 2002).

As causas técnicas ou cirúrgicas são as principais responsáveis pelas mortes precoces e pela perda do enxerto no TxH pediátrico (JAIN *et al.*, 2002). SHAW *et al.*(1989b), analisando as causas de morte após o Tx de 21 crianças, de 79 transplantadas identificaram que, em 22%, os óbitos foram secundários à complicação técnica ou cirúrgica que resultaram em disfunção do enxerto e necessidade de reTx.

Estudo de YANDZA *et al.*(1992), que registra o óbito de 8 entre 85 crianças nos 7 primeiros dias de TxH, demonstrou que a maioria das mortes precoces estavam relacionadas a complicações técnicas, particularmente vasculares e hemorrágicas. A sépsis era a causa mais comum entre as mortes mais tardias, porém ainda nos 3 primeiros meses. Apesar de a taxa de mortalidade ser baixa, o fato de 2/3 das mortes estarem associadas a complicações cirúrgicas sugeria que a mortalidade podia ser reduzida no TxH pediátrico (YANDZA *et al.*, 1992).

O progresso do TxH pediátrico pode ser reconhecido no relato de KUANG *et al.*(1996) em que foi demonstrado que a redução da mortalidade conseguida nos últimos anos é reflexo do sucesso no manejo das falhas cirúrgicas precoces, mesmo com a utilização de procedimentos mais complexos como *split liver* e TxH intervivos. A taxa de incidência das complicações cirúrgicas precoces não foi diferente nos dois períodos analisados, entretanto, a mortalidade foi nula no segundo período. O emprego da microcirurgia da artéria hepática

reduziu a incidência de trombose, da perda do enxerto e da necessidade de reTx e melhorou a sobrevida das crianças (KUANG *et al.*, 1996; SHACKLETON *et al.*, 1997). Outros autores sugerem a utilização de heparina durante a cirurgia e no pós-operatório quando for implantado enxerto de doador de tamanho pequeno como tentativa de prevenção da TAH (CACCIARELLI *et al.*, 1997).

Portanto, como mostra a literatura e pudemos observar em nosso estudo, as complicações técnicas e cirúrgicas são as principais causas de falha do enxerto e determinantes da mortalidade precoce, em particular nas crianças pequenas.

6.4.FATORES PROGNÓSTICOS

Do total de 52 pacientes transplantados pelo Programa THI-HCPA no período desse estudo, 45 (86,5%) foram em situação eletiva e 7 (13,5%) em caráter de urgência. Oito (15,4%) do total de pacientes evoluíram ao óbito em até 7 dias de Tx. Dos 45 pacientes incluídos nesse estudo, 6 (13,3%) morreram nos primeiros 7 dias após o TxH e se constituíram nos casos. Os 39 que sobreviveram foram considerados nossos controles. Experiência semelhante no próprio HCPA, porém com pacientes adultos, foi descrita por ÁLVARES DA SILVA (2000). De 55 transplantados sob condições eletivas, 11 (20%) morreram em até 7 dias após o Tx.

Na literatura médica sobre TxH, os estudos que descrevem a sobrevida imediata, ou nos primeiros 7 dias após o Tx, geralmente, representam o início da experiência dos centros transplantadores. A mortalidade nesse período, como pode ser verificada na tabela 35 abaixo, varia de 2,9 a 23,1% entre os relatos com 30 ou mais TxH pediátricos.

Tabela 35 – Estudos com 30 ou mais casos que relatam mortalidade em 7 dias após o transplante hepático pediátrico

Autores, ano Cidade	Período	Número de pacientes	Mortalidade em 7 dias (%)
GARTNER <i>et al.</i> , 1984 Pittsburgh	Mai 1981 Mai 1983	47	8,5
PETT <i>et al.</i> , 1987 Cambridge	Dez 1983 Ago 1986	35	8,6
OTTE <i>et al.</i> , 1987a Bruxelas	Fev 1984 Jul 1986	30	6,7
ANDREWS <i>et al.</i> , 1987 Dallas	Out 1984 Set 1996	44	6,8
HIATT <i>et al.</i> , 1987 Los Angeles	Fev 1984 Set 1986	38	5,3
OTTE <i>et al.</i> , 1988 Bruxelas	Mar 1984 Mar 1987	52	3,9
BUSUTTIL <i>et al.</i> , 1991 Los Angeles	Jan 1984 Dez 1988	103	2,9
BEATH <i>et al.</i> , 1993a Birmingham	1987 1991	39 ^a	23,1
MEISTER <i>et al.</i> , 1993 São Francisco	Out 1988 Ago 1991	42 ^a	4,8
CIOCCA <i>et al.</i> , 1995 Buenos Aires	Nov 1992 Set 1995	49	10,2
Esse estudo	Mar 1995 Ago 2001	45	13,3

a) AVB

A partir do início da década de 1990, com a progressão da experiência com o TxH, a sobrevida elevou-se significativamente, de cerca de 50,0% para mais de 80,0% como mostrou o estudo de TALBOT *et al.* (1997) em Birmingham. Essa diminuição da mortalidade decorre, principalmente, da redução dos óbitos precoces pelo aprimoramento das técnicas cirúrgicas (GARCIA *et al.*, 1999; KUANG *et al.*, 1996). Como o tempo de seguimento dos sobreviventes aumentou com o decorrer dos anos, a maioria dos relatos passaram a expressar a sobrevida em 3 ou 6 meses, 1, 2, 3, 5, 7 ou até 10 anos, empregando as técnicas estatísticas

conhecidas como curvas de sobrevida atuarial ou de Kaplan-Meier. Atualmente, há poucos estudos que descrevem e avaliam a sobrevida no pós-operatório imediato, particularmente os que relatam a experiência das UTIs, como os de GARCIA *et al.*(1999) e GANSCHOW *et al.* (2000).

Muito embora tenha havido redução dos óbitos precoces, a primeira semana após o Tx ainda é, proporcionalmente, o período de maior mortalidade e de perda do enxerto (BELLE & DETRE, 1993). No relato de 22089 pacientes do *European Liver Transplant Registry* (ADAM *et al.*, 2000) 24% dos óbitos ocorreram na primeira semana após o Tx. SIEDERS *et al.* (2001) demonstraram uma mortalidade de 15,0% em 1 mês e de 17,0% em 1 ano após o TxH de 120 crianças. Nos primeiros dias após o Tx, aconteciam as maiores taxas de perda dos enxerto, com 19,0% na primeira e 13,0% na segunda semana (SIEDERS *et al.*, 2001).

A falta de uma metodologia padronizada de mensuração da qualidade dos serviços de saúde e de uniformidade nos relatos dos resultados negativos dificulta a interpretação dos resultados de tratamentos complexos. A padronização dos parâmetros de avaliação dos resultados do TxH poderia permitir melhor comparação entre os diferentes centros e melhor interpretação dos fatores que influenciam o sucesso ou o fracasso, o que é difícil devido à heterogeneidade dos pacientes transplantados, dos processos de captação e de seleção e dos recursos diagnósticos e terapêuticos de cada centro (CLAVIEN *et al.*, 1994; BISMUTH *et al.*, 1997).

6.4.1. Características dos Receptores

6.4.1.1. Características Demográficas

6.4.1.1.1. *Gênero do Receptor*

Tal como verificado no presente estudo, não há, na literatura revisada sobre TxH pediátrico, relato que identifique o gênero como fator de risco para o óbito precoce ou tardio.

Embora houvesse uma predominância do gênero feminino entre os pacientes que morreram até o 7 dia de TxH, esta não foi significativa.

6.4.1.1.2. *Idade, Peso e Estatura do Receptor*

Quando analisamos as características dos pacientes de nosso estudo que evoluíram para o óbito nos 7 primeiros dias após o TxH, algumas, em particular, chamam muita atenção. Todas essas crianças tinham menos de 3 anos de idade e menos de 14 Kg de peso na data do Tx (figura 3A e 3B) e tinham a AVB como diagnóstico. Não há muita surpresa neste fato se analisado à luz da experiência descrita na literatura médica e, em particular, dos estudos da década de 80. Em 1987, o grupo de Pittsburgh reconheceu a maior dificuldade e os piores resultados do TxH de crianças com menos de 1 ano de idade (STARZL *et al.*, 1987; ESQUIVEL *et al.*, 1987). A mesma experiência foi relatada por outros autores em diversos centros (VACANTI *et al.*, 1987; SUPERINA *et al.*, 1989; SOKAL *et al.*, 1990; BUSUTTLI *et al.*, 1991).

A difusão das técnicas de redução, de *split liver* e de doador vivo relacionado permitiu maior número de Tx em crianças pequenas, que passaram a ser a maioria dos receptores pediátricos (RYCKMAN *et al.*, 1991; BILIK *et al.*, 1993; KUANG *et al.*, 1996; BURDELSKI *et al.*, 1999). Apesar da maior complexidade desses procedimentos e do menor tamanho dos receptores (LOPEZ SANTAMARIA *et al.*, 1999; MIGLIAZZA *et al.*, 2000), houve redução da mortalidade e da perda do enxerto, e elevação da sobrevida para mais de 90% em 1 ano de Tx (ESQUIVEL *et al.*, 1991; KUANG *et al.*, 1996).

A diferença entre dois períodos, antes e após 1988, em Cambridge, com 100 crianças, exemplifica bem a evolução do TxH a partir dos anos noventa. Embora houvesse maior número de crianças menores de 3 anos e em situação de urgência, a sobrevida atuarial em 1 ano das crianças menores de 12 Kg de peso melhorou de 63% para 86% (SALT *et al.*, 1992).

Experiência semelhante é descrita por KUANG *et al.* (1996) em São Francisco, quando comparam os períodos de 1988 a 1992 e de 1992 a 1995. Embora menos enxertos inteiros tivessem sido utilizados, houve uma significativa redução da mortalidade e da perda de enxertos reduzidos no segundo período. A sobrevida do receptor e do enxerto em 6 meses de Tx passou de 78% e 69% para 98% e 89%, respectivamente, do primeiro para o segundo período. Os autores atribuem essa evolução ao sucesso no manejo das falhas cirúrgicas precoces. LOPEZ SANTAMARIA *et al.* (1999) e MIGLIAZZA *et al.* (2000), em Madrid, relataram achados semelhantes com significativa melhor sobrevida do enxerto e do receptor e menores taxas de complicações arteriais e biliares nos transplantes hepáticos realizados nos últimos anos, apesar da menor idade e peso dos receptores e da maior utilização da redução do enxerto.

Apesar de diversos relatos com elevado sucesso do TxH pediátrico (COX *et al.*, 1991; ESQUIVEL *et al.*, 1991; COLOMBANI *et al.*, 1996; RODECK *et al.*, 1996; CACCIARELLI *et al.*, 1997; GOSS *et al.*, 1998; SAING *et al.*, 1999; JAIN *et al.*, 2002), análises de grandes séries nos EUA com os dados da UNOS ainda têm demonstrado significativa menor sobrevida nas crianças pequenas. BELLE & DETRE (1993), analisando os dados de 8501 pacientes transplantados entre 1987 e 1991, verificaram que dentre os 1508 pacientes pediátricos, as crianças com menos de 2 anos de idade tinham menor sobrevida. Na série descrita por COX *et al.* (2001), entre os 1947 pacientes menores de 18 anos de idade registrados no UNOS dos EUA, de 1994 a 1998, a sobrevida anual das crianças com 2 anos ou menos era significativamente menor (81%) que as crianças maiores (87%). Entre as crianças menores de 2 anos, a sobrevida era menor nos centros transplantadores que realizavam somente até 10 TxH por ano. Segundo COX *et al.* (2001), tais resultados podem ser explicados pela maior mortalidade nos centros que realizam poucos transplantes em crianças e, portanto, têm pouca experiência no cuidado do receptor criança, em especial dos

lactentes. MCDIARMID *et al.* (1999b), a partir dos dados dos transplantes hepáticos pediátricos realizados nos anos 1988 a 1996 e registrados na UNOS, identificaram que os centros com baixo volume anual de Tx tinham piores resultados. Entre as crianças de 0 a 5 anos de idade, os centros que realizavam menos de 7 TxH por ano apresentavam significativo maior risco de óbito em 3 meses após o Tx (MCDIARMID *et al.*, 1999b). Atualmente, lactentes pequenos podem atingir sobrevida semelhante a dos adultos quando são transplantadas em centros experientes (ALONSO, 1998; GOSS *et al.*, 1998; JAIN *et al.*, 2002; NOUJAIM *et al.*, 2002). Essas observações reforçam a idéia defendida por OTTE *et al.*, já em 1987b, de que não se deveria limitar o acesso das crianças de peso menor de 10 Kg à possibilidade do TxH, mas que estes deveriam ser realizados em centros especializados e organizados para o atendimento a esses pacientes.

Em nosso estudo, a idade, o peso e a estatura do receptor foram significativamente menores no grupo de pacientes que tiveram óbito em 7 dias de Tx (tabela 21). O risco de óbito de uma criança de 3 anos ou menos em 7 dias, após ter sido submetida ao TxH, foi 25 vezes maior que o de uma criança mais velha.

6.4.1.1.3. *Escore Z do Peso e da Estatura para a Idade do Receptor*

A maioria dos pacientes avaliados em nosso estudo apresentavam o escore Z, tanto do peso como da estatura para a idade, abaixo de 0. Entretanto, poucos (8,9 e 11,1%, respectivamente) se apresentavam abaixo do escore -2 na data do TxH (tabelas 8 e 9). Na comparação, quanto ao óbito em 7 dias de Tx, não houve diferença (figura 3D e tabela 21) dos valores dos escores Z entre os 2 grupos. Tanto o escore Z do peso para a idade como o da estatura para a idade menores que -1 não foram preditivos do óbito após o Tx, diferente do relatado por SHEPHERD *et al.* (1991) e MOUKARZEL *et al.* (1990). Entre as 28 crianças com AVB, não houve relação entre o escore Z do peso para a idade menor que -1

(casos=16,7% e controles=18,2%) e a mortalidade, como relatado por LYNCH *et al.* (1992). Contudo, diferente de nossa série, que analisou a mortalidade precoce, nesses 3 estudos, a sobrevida foi avaliada em 1 ano após o TxH.

Embora não tenha sido demonstrada relação do escore Z do peso e da estatura para a idade com a sobrevida precoce em nosso estudo, a desnutrição da criança com doença hepática foi associada por muitos autores à maior mortalidade e morbidade antes e após o TxH (GOULET *et al.*, 1987; MOUKARZEL *et al.*, 1990; SHEPHERD *et al.*, 1991; RODECK *et al.*, 1996; MCDIARMID, 2001).

No estudo de RODECK *et al.* (1996), crianças com escore Z do peso para a idade menor que -2,2 apresentavam significante menor sobrevida em 1 e 5 anos após o Tx. Na série relatada pelo SPLIT *Research Group*, as crianças com escore Z do peso ou da estatura para a idade menor que -2 apresentavam um risco de morte em 1 ano 1,67 vezes maior que os com escore igual ou maior que -2 (SPLIT, 2001). Como somente 2 (4,4%) e 5 (11,1%) de nossos 45 pacientes apresentavam escore Z menor que -2,2 e menor que -2, respectivamente, não foi possível reproduzir tais resultados.

Com base nos dados do SPLIT *Research Group*, um escore Z do peso ou da estatura para a idade menor que -2 foi identificado como fator de risco para morte ou necessidade de internação em UTI em 3 meses após a entrada em lista de crianças com hepatopatia crônica. A desnutrição constitui uma das variáveis aplicadas à equação com a qual se calcula o modelo PELD (UNOS, 2002a; MCDIARMID, 2001; WIESNER *et al.*, 2001).

O emprego de um escore Z tão desviado como de -2,2, como proposto por RODECK *et al.* (1996), na caracterização de uma situação de urgência para o TxH ou de -2, como aplicado no cálculo do PELD, não permite o reconhecimento das situações de risco nutricional, pois identificam a desnutrição já bem estabelecida e quando pouco pode ser feito para modificá-la. A realização do TxH tardiamente, com escore Z da estatura para a idade

menor que -2 , ou seja, com a desnutrição instalada, determina uma maior dificuldade de recuperação do crescimento da criança após o Tx (MCDIARMID *et al.*, 1999a). Empregar um escore Z maior, como -1 , na identificação de risco para o sucesso do TxH, proporciona o reconhecimento de uma condição melhor que permite maior possibilidade de reversão ou de manutenção através de intervenção nutricional.

Como o peso corporal e o escore Z do peso para a idade, geralmente, estão superestimados na criança com doença hepática crônica, e os valores laboratoriais de proteínas séricas são influenciados pela capacidade de síntese hepática (DICECCO *et al.*, 1989; MOUKARZEL *et al.*, 1990; CHIN *et al.*, 1992), outras avaliações mais sensíveis, como a medida da prega cutânea tricípital ou da circunferência braquial média, podem ser úteis para um diagnóstico mais preciso da condição nutricional (GAZAL, 1995; CARDOSO *et al.*, 1997).

6.4.1.2. Características Clínicas

6.4.1.2.1. *Atresia de Vias Biliares*

Em nosso estudo, muito embora não tenha sido verificada diferença estatística significativa ($p=0,07$), todos os óbitos até o sétimo dia de Tx ocorreram em pacientes com AVB. A falta de significância estatística, provavelmente, deve-se à predominância da AVB (62,2%) como doença que determinou o Tx e ao pequeno número de pacientes e de desfechos analisados. Apesar da falta de associação significativa na análise estatística, o fato não reduz a importância do achado. As crianças com AVB estão significativamente associadas com as menores idades. Das crianças com menos de 3 anos, 94,7% tinham AVB, o que foi significativamente diferente das crianças maiores, em que a AVB foi a doença motivadora em somente 35,7% dos transplantes (figura 6B). A idade, o peso e a estatura dos receptores e

idade dos doadores foram significativamente menores no grupo dos pacientes com AVB (tabela 30).

Em recente estudo de COX *et al.* (2001), a sobrevida das crianças com AVB e 2 anos ou menos de idade foi significativamente menor nos centros que realizavam somente até 5 TxH por ano. Segundo os autores, as crianças pequenas com AVB, assim como os lactentes em geral, necessitavam de cuidados e treinamento específicos, e os centros que realizavam poucos transplantes acabavam por não adquirirem a experiência necessária no manejo desses pacientes.

6.4.1.2.2. *Cirurgia Abdominal Prévia e Cirurgia de Kasai*

A ocorrência de cirurgia abdominal prévia sempre foi muito freqüente entre os pacientes com hepatopatia crônica (STARZL *et al.*, 1982). Em torno de 60% dos adultos e das crianças que realizaram TxH em Pittsburgh de 1981 a 1986 já haviam sido submetidos à cirurgia abdominal, tal qual visto em nosso estudo (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986a; BREMS *et al.*, 1987). A cirurgia de Kasai é o procedimento mais comum entre os pacientes pediátricos. Das 28 crianças com AVB, somente 4 (14,3%) não haviam realizado cirurgia de Kasai antes do TxH.

Em nosso estudo, tanto a realização prévia de cirurgia abdominal em geral, como o procedimento de Kasai não apresentaram associação com o óbito nos primeiros 7 dias de TxH. Embora a menor sobrevida das crianças com AVB relatada na década de 80 fosse em parte atribuída às dificuldades experimentadas pelos cirurgiões durante a hepatectomia (GARTNER *et al.*, 1984; CUERVAS-MONS *et al.*, 1986b; STARZL *et al.*, 1987), atualmente, a cirurgia abdominal anterior ao Tx ou, especificamente, o procedimento de Kasai, não influenciam adversamente a sobrevida do paciente ou do enxerto (KALAYOGLU *et al.*, 1993; MEISTER *et al.*, 1993; RYCKMAN *et al.*, 1993; OTTE *et al.*, 1994;

ANDREWS *et al.*, 1996; RODECK *et al.*, 1996; SANDLER *et al.*, 1997; GOSS *et al.*, 1998; SIEDERS *et al.*, 2000).

6.4.1.2.3. *História de Ascite, Peritonite Bacteriana Espontânea e Hemorragia Digestiva*

A história de ascite e de PBE, antes do TxH, não foram associadas ao óbito precoce em nosso estudo (tabela 22). Em adultos, CUERVAS-MONS *et al.* (1986c) não identificaram a ascite como uma variável independente para o óbito durante a internação após o Tx, embora tivesse sido um dos fatores de risco mostrados na análise univariada. Também ECKHOFF *et al.* (1995) e SELBERG *et al.* (1997), em TxH de adultos, não verificaram associação de ascite com a sobrevida após o Tx. Embora UKAH *et al.* (1993) tenham relatado maior morbidade e mortalidade após o TxH de adultos com PBE, BALIGA *et al.* (1992) e ECKHOFF *et al.* (1995) não identificaram a PBE como fator de risco para o resultado do Tx. MARKMANN *et al.* (2001), em uma série com adultos e crianças, não demonstraram associação de história de ascite e PBE com a sobrevida do enxerto.

A presença de varizes esofágicas ou da história de sangramento de varizes esofágicas não foram identificadas como fatores de risco para a morte após o TxH, tanto nesse estudo (tabela 22), como nas séries relatadas por CUERVAS-MONS *et al.* (1986c), BALIGA *et al.* (1992), ECKHOFF *et al.* (1995) e SELBERG *et al.* (1997).

6.4.1.2.4. *Síndrome Hepatopulmonar*

Das complicações clínicas anteriores ao Tx que afetam os pacientes com doença hepática crônica destaca-se a alta frequência de síndrome hepatopulmonar entre as crianças e os adolescentes transplantados. Dos 34 pacientes avaliados, a metade apresentou cintilografia pulmonar ou ecocardiografia que sugeriam a SHP (tabela 11). Embora haja poucos relatos na literatura, a prevalência descrita atinge 20% nas crianças com AVB com síndrome

polisplênica (BARBE, 1995) e 42% entre crianças com cirrose (MOWAT, 1994c). Em São Paulo, na avaliação para o TxH, MIURA (1996) encontrou a cifra elevada de 37% de crianças e de adolescentes com SHP, que pode ser comparável aos nossos resultados.

No nosso estudo não houve associação da presença da SHP com a sobrevida em 7 dias após o TxH (tabela 22), embora não fosse avaliada a intensidade da hipoxemia, fator identificado com a mortalidade e a reversibilidade da SHP (LANGE & STOLLER, 1996; KROWKA *et al.*, 1997).

6.4.1.3. Características Laboratoriais

6.4.1.3.1. *Bilirrubinemias*

O nosso estudo demonstrou que os valores das BB, tanto total como não conjugada, foram significativamente maiores nos transplantados que foram ao óbito em até 7 dias após o Tx (tabela 23 e figura 4A) que nos controles. Como sugerido por RODECK *et al.* (1996), a BT maior que 20 mg/dL representou um risco quase 8 vezes maior de óbito em 7 dias. A BNC maior que 6 mg/dL, como empregada na classificação de Malatack (MALATACK *et al.*, 1987), determinou um risco 12,7 vezes maior de óbito quando presente antes do Tx. Tanto nas crianças menores de 3 anos como nas com AVB, os níveis séricos de BT e BNC foram significativamente maiores que nos pacientes com mais de 3 anos e com outras doenças (tabela 29 e 30).

Diversos estudos com pacientes adultos foram relatados, mostrando associação entre o nível sérico de BB antes do Tx e a mortalidade após o TxH (SHAW *et al.*, 1985; CUERVASMONS *et al.*, 1986c; NEUBERGER *et al.*, 1989; ECKHOFF *et al.*, 1995; MARINO *et al.*, 1998). Por outro lado, vários autores não identificaram tal associação (BREMS *et al.*, 1987; STOCK *et al.*, 1989; MARKMANN *et al.*, 2001). ROBERTS *et al.* (1989), analisando 100 Tx de adultos, não descreveram associação entre BT, antes do TxH e a mortalidade

perioperatória imediata (menos de 24 horas) e precoce (menos de 30 dias). Entretanto, o nível das BB correlacionava-se significativamente com a mortalidade após os 30 dias de Tx (ROBERTS *et al.*, 1989).

Estudo específico com receptores pediátricos foi realizado por RODECK *et al.* (1996) em que, analisando 19 fatores pré-Tx para a mortalidade em 1 e 5 anos, descreveram relação, através da regressão de Cox, com o nível sérico das BB. A partir desses dados, os autores sugeriram que os transplantes hepáticos em crianças com doença hepática crônica deveriam ser realizados antes de grave deterioração das funções hepáticas para se conseguir melhores resultados e que um nível de BT maior de 20 mg/dL caracterizaria uma condição clínica crítica e a necessidade urgente de TxH (RODECK *et al.*, 1996).

Mais recentemente, estudo do *SPLIT Research Group* identificou que o valor da BT era um fator de risco, tanto em análise univariada como em multivariada, para morte ou necessidade de internação em UTI em 3 meses após a entrada em lista de espera para Tx de crianças com hepatopatia crônica (MCDIARMID, 2001).

A hiperbilirrubinemia nas crianças com doenças crônicas demonstra deterioração da capacidade funcional hepática e das diferentes etapas do metabolismo das BB: produção, captação, transporte, conjugação e excreção. Como pode ser verificado no estudo de MALATAK *et al.* (1987) e no nosso estudo, os níveis de BNC, mais do que a bilirrubinemia conjugada ou total, mostraram melhor correlação com a deterioração da função hepática das crianças e com o resultado após o TxH.

6.4.1.3.2. Colesterolemia

Outra característica laboratorial que se mostrou significativamente diferente entre os 2 grupos estudados foi a colesterolemia total. Entre crianças que evoluíram para o óbito até o sétimo dia de Tx, os valores do colesterol total foram significativamente menores (tabela 23 e

figura 4B) e isso pode estar relacionado à inadequada capacidade de síntese hepática. Contudo, valor de colesterol total menor que 100 mg/dL, tal qual proposto por MALATAK *et al.* (1987), não foi preditivo do óbito após o Tx. Não há, nos estudos publicados na literatura médica revisada, tanto em adultos como crianças, relatos que associem ou não a colesterolemia anterior ao Tx com a sobrevida após o TxH.

6.4.1.3.3. *Albuminemia*

Em relação à albuminemia, a maioria dos relatos da literatura de TxH de adultos, como de CUERVAS-MONS *et al.* (1986c), ECKHOFF *et al.* (1995) e SELBERG *et al.* (1997), não demonstraram associação de seu nível sérico com a sobrevida após o Tx. ROBERTS *et al.* (1989), analisando 100 Tx de adultos, embora não verificassem associação entre albuminemia antes do TxH e a mortalidade perioperatória imediata (menos de 24 horas) e precoce (menos de 30 dias), identificaram relação significativa com a mortalidade após os 30 dias de Tx. O estudo de BREMS *et al.* (1987) e o de STOCK *et al.* (1989), analisando os transplantes hepáticos de crianças e de adultos, também não associaram a albuminemia e a sobrevida em 3 e 12 meses após o Tx.

No único estudo com amostra exclusivamente pediátrica, RODECK *et al.* (1996) identificaram a albuminemia antes do Tx como fator de risco para o resultado do Tx. Em crianças com doença hepática crônica, a albumina sérica inferior a 3,3 g/dL indicaria a necessidade urgente de TxH (RODECK *et al.*, 1996).

Baseado nos dados do SPLIT *Research Group*, um estudo desenhado para a identificação de fatores de risco para morte ou necessidade de internação em UTI em 3 meses após a entrada em lista de crianças com hepatopatia crônica demonstrou que o nível sérico da albumina era um fator independente, tanto em análise univariada como multivariada. A

albuminemia é uma das variáveis aplicadas à equação com a qual se calcula a classificação PELD (MCDIARMID, 2001; UNOS, 2002a; WIESNER *et al.*, 2001).

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes (53,3%) apresentavam albuminemia maior ou igual a 3,5 g/dL (tabela 13), e não foi identificada associação com a sobrevida em 7 dias de TxH (tabela 23 e figura 4C).

6.4.1.3.4. INR

O TP é um indicador universal da severidade da doença hepática, sendo, usualmente, expresso em segundos ou em atividade (porcentagem) (ROBERT & CHAZOILLERES, 1996). Entretanto, a grande variabilidade dos reagentes da tromboplastina determina uma grande diferença nos resultados do TP entre diferentes laboratórios. A necessidade de um sistema de comparação do TP entre os pacientes usuários de anticoagulantes orais impôs o desenvolvimento de uma padronização baseada numa taxa internacional (INR) (ROBERT & CHAZOILLERES, 1996; DEITCHER, 2002). Embora o INR não tenha sido validado no doente hepático, tem sido utilizado na avaliação da doença aguda e crônica e como critério para graduação em lista de espera para o TxH (PAUWELS *et al.*, 1993; WIESNER *et al.*, 2001; UNOS, 2002a). A classificação de Child-Pugh (PUGH *et al.*, 1973) que utiliza o valor do TP para a avaliação da reserva funcional hepática, foi recentemente adaptada pela UNOS com possibilidade de utilização do TP em segundos ou INR (UNOS, 2000; LUCEY *et al.*, 1997; KEEFFE, 1998).

Vários estudos na literatura, como os de CUERVAS-MONS *et al.* (1986c), BREMS *et al.* (1987), STOCK *et al.* (1989), ROBERTS *et al.* (1989) e SELBERG *et al.* (1997), não demonstraram relação do TP com o resultado do TxH, tanto a curto, como a longo prazo. Porém, ECKHOFF *et al.* (1995), analisando, retrospectivamente, 347 primeiros transplantes hepáticos, na grande maioria em adultos, mostraram pior sobrevida em 6 meses quando o TP

estava prolongado antes do Tx. Contudo, não houve relação com a sobrevida em 1 e 5 anos. MARINO *et al.* (1998), através de regressão logística, não demonstraram associação do TP com maior mortalidade após o Tx ou reTx em 2019 adultos acompanhados por até 1 ano, embora tenha havido relação significativa na análise univariada.

RODECK *et al.* (1996), no único estudo específico em crianças, não identificaram a atividade do TP como fator de risco independente para o resultado do TxH avaliado pela mortalidade em 1 e 5 anos, embora tenha apresentado relação significativa na análise univariada. Em nosso estudo, não houve associação entre o INR e a mortalidade nos 7 primeiros dias de TxH (tabela 23).

O INR foi identificado como um fator de risco independente para a morte ou para a necessidade de internação em UTI em 3 meses, após a entrada em lista, de crianças com hepatopatia crônica, no estudo baseado nos dados do *SPLIT Research Group* nos anos de 2000 a 2001. O valor do INR, junto com a albuminemia, a bilirrubinemia, a idade e a desnutrição, é integrante do cálculo do modelo PELD (UNOS 2002a; MCDIARMID, 2001; WIESNER *et al.*, 2001).

6.4.1.3.5. TTPA

Na década de oitenta, MALATAK *et al.* (1987) identificaram que o prolongamento do TTPA de 20 segundos acima do controle, juntamente com história de ascite, nível de bilirrubinemia indireta e colesterolemia, foi uma variável independente para o risco de óbito de crianças portadoras de doença hepática crônica.

Obtivemos da literatura um único relato avaliando o TTPA e o resultado do TxH. ECKHOFF *et al.* (1995) descreveram pior sobrevida em 6 meses com TTPA prolongado antes do Tx de adultos, porém sem associação com sobrevida em 1 e 5 anos.

No presente estudo não houve associação entre o prolongamento do TTPA em 20 segundos acima do controle e a mortalidade precoce (tabela 24). Talvez a utilização de um menor prolongamento do TTPA fosse mais adequada, pois somente 4 (8,9%) do total dos pacientes tinham TTPA tão prolongado (tabela 13). A modificação, no laboratório do HCPA, do valor do controle ocorrida durante o decorrer do estudo limitou nossa análise à comparação dos resultados em relação ao desvio da normalidade.

6.4.1.3.6. *Fator V*

O fator V é utilizado, freqüentemente, na avaliação da insuficiência hepática aguda (PAUWELS *et al.*, 1993; IZUMI *et al.*, 1996). Embora esteja reduzido na doença hepática (KELLY *et al.*, 1985), não localizamos na literatura médica revisada estudos relacionando o valor do fator V antes do TxH com o resultado do Tx. Há relatos em que a atividade do fator V no pós-operatório imediato foi associada ao grau de disfunção do enxerto e o resultado do TxH (BREMS *et al.*, 1987; STOCK *et al.*, 1989). Embora no presente estudo a análise dos dados do fator V anterior ao TxH tenha sido limitada pelo menor número de pacientes e pela modificação do valor de referência da normalidade com a modificação do método durante o estudo, mais de 40,0% dos pacientes avaliados apresentaram fator V abaixo do normal, condição que, entretanto, não foi associada com o óbito em até 7 dias de TxH (tabela 13 e 24).

6.4.1.3.7. *Taxa de Filtração Glomerular*

Relatos com pacientes adultos submetidos a TxH demonstram que a disfunção renal, avaliada através do nível de creatinina sérica ou da necessidade de diálise, está associada à maior mortalidade e morbidade após o TxH, (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986c; BALIGA *et al.*, 1992; ECKHOFF *et al.*, 1995; MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001).

Poucos estudos têm avaliado a função renal na criança com hepatopatia ou transplantada. No relato de RODECK *et al.* (1996) e no de MCDIARMID *et al.* (2001), assim como em nosso estudo (tabela 24), o nível de creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular na criança, antes do Tx, não apresentaram valor preditivo do resultado antes e após o TxH.

A avaliação da função renal na criança com doença hepática não pode ser estimada diretamente pelo nível sérico de creatinina como nos adultos. A criança necessita de determinações mais complexas, tal qual o cálculo da TFG, para ajuste ao seu tamanho (SCHWARTZ *et al.*, 1976). Contudo, a perda da massa muscular secundária à desnutrição e a redução da biossíntese hepática de creatina, substrato da creatinina, devido à hepatopatia, determinam uma diminuição do nível sérico de creatinina, e, portanto, sobrestimam a TFG. O emprego de métodos mais precisos, como o da depuração da inulina, tem sido proposto e tem demonstrado que a estimativa da TFG, através da fórmula de Schwartz, pode não ter a precisão necessária para avaliar a função renal na criança hepatopata (BERG *et al.*, 2001).

6.4.2. Características dos Doadores e dos Transplantes

6.4.2.1. Gênero do Doador não Idêntico ao do Receptor

Como o fígado é um órgão responsivo aos hormônios sexuais, apresenta particularidades de sua função de acordo com o gênero. Tais diferenças funcionais poderiam explicar a menor sobrevida de enxertos e de adultos transplantados quando os gêneros do doador e do receptor não são idênticos (BROOKS *et al.*, 1996), em particular com doador feminino e receptor masculino (MARINO *et al.*, 1998; MARKMANN *et al.*, 2001). Estudo de PILLAY *et al.* (1990), com crianças, não demonstrou associação entre o resultado do TxH e a não identidade de gênero do doador e do receptor. Os autores sugerem que os hormônios sexuais e a puberdade poderiam ser os responsáveis pelos resultados no Tx de adultos. Entretanto, FRANCAVILLA *et al.* (1998) descreveram menor sobrevida de crianças

transplantadas, independentemente da idade, cujo gênero do doador não foi idêntico ao do receptor, sugerindo que outros fatores que não os hormonais poderiam estar envolvidos. Em nenhum dos relatos acima, a sobrevida foi avaliada em curto prazo, como em nosso estudo. Não verificamos associação da sobrevivência nos primeiros 7 dias com doador de gênero feminino e nem com a falta de identidade de gênero do doador com o do receptor (tabela 25). As causas da menor sobrevida, a longo prazo, quando doador e receptor tinham gênero diferente, poderiam estar relacionadas à maior taxa de doença linfoproliferativa (BROOKS *et al.*, 1996) ou de rejeição crônica (CANDINAS *et al.*, 1995), embora FRANCAVILLA *et al.* (1998) tenham identificado, ainda nos primeiros 3 meses de Tx, maior frequência de TAH e trombose da veia porta nesses pacientes.

6.4.2.2. Idade e Peso dos Doadores

Em nosso estudo, a idade dos doadores não diferiu em média entre os 2 grupos analisados (tabela 26). Entretanto, houve maior frequência de doadores com idade igual ou menor que 3 anos no grupo dos óbitos em 7 dias, porém tal diferença tinha significância limítrofe ($p=0,06$) (figura 5A). As crianças que receberam enxerto de tais doadores apresentaram um risco de óbito 7 vezes maior.

As medidas de tendência central dos pesos dos doadores foram menores nos pacientes que não sobreviveram, porém, talvez devido à falta dos valores de 10 doadores, não foi possível demonstrar significância estatística. Quando analisamos a relação do menor peso dos doadores com o óbito na primeira semana, identificamos uma significativa maior frequência nos casos (66,7%) que nos controles (9,3%), com risco de óbito 19 vezes maior quando o doador tinha 12 Kg ou menos de peso (figura 5B).

As crianças com AVB, por apresentarem menor idade, receberam enxerto de doadores com idade significativamente menor. A média da idade dos doadores das crianças com AVB foi a metade da média da idade dos doadores dos pacientes com as outras doenças (tabela 30).

6.4.2.3. Causa do Óbito do Doador

DETRE *et al.* (1996), MARKMANN *et al.* (2001) e BUSQUETS *et al.* (2001) relataram pior sobrevida a longo prazo do receptor e do enxerto quando o doador falecia de causas cérebro-vasculares. No relato de MARINO *et al.* (1998), não foi identificado tais resultados. No nosso estudo, não houve maior mortalidade em 7 dias quando os doadores apresentaram AVC (tabela 25) .

6.4.2.4. Grupo Sangüíneo ABO não Idêntico

Todos os receptores de nosso estudo receberam enxerto de doador ABO compatíveis, porém em 8 (17,8%) não foram idênticos. A sobrevida em 7 dias após o TxH não foi influenciada pela falta de identidade do grupo sangüíneo ABO (tabela 25), como tem sido descrita na literatura. Embora haja relatos de grande perda de enxertos em Tx com doadores e receptores ABO incompatíveis (GORDON *et al.*, 1986; LO *et al.*, 1994), diversos estudos não mostraram influência na sobrevida do enxerto e do receptor (VACANTI *et al.*, 1987; ROBERTS *et al.*, 1989; CACCIARELLI *et al.*, 1997; MARKMANN *et al.*, 2001).

6.4.2.5. Tipo de Enxerto

Em nosso estudo, a redução hepática não acrescentou maior risco de morte às crianças transplantadas (tabela 25), tal como têm sido relatado na literatura recente (ESQUIVEL *et al.*, 1991; RYCKMAN *et al.*, 1991; JURIM *et al.*, 1994; ASENSIO *et al.*, 2001). A menor sobrevida descrita nos primeiros relatos com a utilização da redução do enxerto hepático

estava frequentemente relacionada à condição de urgência dos receptores (BROELSCH *et al.*, 1988a; OTTE *et al.*, 1990; BILIK *et al.*, 1993). A utilização de enxerto inteiro, em receptores menores de 1 ano de idade, devido à alta incidência de TAH e de perda do enxerto, determinou menor sobrevida no estudo de CACCIARELLI *et al.* (1997). Na nossa série, 3 óbitos podem ser atribuídos à TAH, todos em receptores lactentes que receberam fígado inteiro.

6.4.2.6. Tempo de Isquemia

Entre as crianças que morreram nos primeiros 7 dias, o tempo de isquemia foi significativamente maior, sendo em média quase 2 horas mais prolongado que nos controles (tabela 26). Todos que morreram, e somente a metade dos que sobreviveram, tiveram tempo de isquemia maior que 10 horas (figura 5C). Como relacionado na tabela 6, o prolongamento do tempo de preservação do enxerto tem sido estudado como fator de risco para maior disfunção do enxerto, perda do enxerto e mortalidade do receptor, com resultados conflitantes. ROBERTS *et al.* (1989) propuseram que, para muitos fatores de risco, tal como o tempo de isquemia, o mais apropriado nível de análise deveria ser a sobrevida do enxerto e não do paciente, como utilizado em nosso estudo e em outros relatos (BREMS *et al.*, 1987; VACANTI *et al.*, 1987; BALIGA *et al.*, 1992; MARINO *et al.*, 1998; REDING *et al.*, 1999b; SIEDERS *et al.*, 2000; BUSQUETS *et al.*, 2001).

Os transplantes das crianças com AVB apresentaram maior tempo de isquemia que os dos pacientes com outras doenças. Essa diferença foi significativa e, em média, de quase 2 horas (tabela 30). Enxerto com fígado reduzido, cirurgia de Kasai e idade do receptor menor que 3 anos de idade não determinaram maior tempo de isquemia.

6.4.2.7. Tempo em Lista

Embora o número anual de TxH, tanto na Europa como nos EUA, tenha aumentado progressivamente nos últimos anos (SMITH *et al.*, 1999; ADAM *et al.*, 2000), essa elevação não tem sido suficiente para atender à demanda de candidatos, o que tem levado a prolongamento do tempo de espera e da mortalidade em lista (EVERHART *et al.*, 1997).

Nas crianças, em particular nos lactentes com AVB, o prolongamento do tempo de espera por um Tx, levará os receptores, devido à inexorável evolução da doença hepática, à piora das condições clínicas e nutricionais, com elevação da morbidade e da mortalidade antes e após o TxH (MCDIARMID, 1996). A realização do TxH antes dos 2 anos ou antes dos pacientes apresentarem nítida desnutrição foi associado, no estudo de MCDIARMID *et al.* (1999a), com melhor desenvolvimento e crescimento após o Tx. No presente estudo, o tempo em lista de espera por um TxH não foi associado à mortalidade de crianças nos primeiros 7 dias após o Tx (tabela 26 e figura 5D). O tempo em lista de espera não é, isoladamente, um parâmetro adequado para avaliação da evolução da doença, pois os pacientes são encaminhados em diferentes situações clínicas e suas doenças progridem de formas distintas. FREEMAN *et al.* (2000) demonstraram que a piora clínica do candidato, e não o tempo em lista de espera pelo Tx, estava associada com a mortalidade antes do TxH.

6.4.2.8. Experiência do Programa THI-HCPA

Vários estudos demonstraram a diminuição da mortalidade com a ampliação da experiência do centro transplantador e com o maior número de Tx por ano (STOCK *et al.*, 1989; KUANG *et al.*, 1996; LOPEZ SANTAMARIA *et al.*, 1999; COX *et al.*, 2001; MURCIA *et al.*, 2001). Não identificamos qualquer diferença em relação à sobrevida nos primeiros 7 dias de TxH quando dividimos nossa amostra, seguindo a ordem cronológica, em 2 grupos (tabela 25).

6.4.3. Modelos Prognósticos para Doentes Hepáticos Crônicos

Os modelos prognósticos para doenças hepáticas são guias teóricos e possibilitam maior objetividade à avaliação clínica subjetiva. Entretanto, nenhum modelo é perfeito, pois outros fatores não incluídos no cálculo do risco podem influenciar no resultado (ESQUIVEL, 1996). A utilização de vários modelos permite que as falhas de um sejam supridas pelas virtudes de outros. Contudo, nenhum modelo leva em consideração a qualidade de vida do paciente, um fator que a maioria dos clínicos acredita ser extremamente importante na indicação do TxH (WIESNER, 1996). Portanto, os modelos prognósticos podem ser ferramentas úteis, porém não devem substituir o julgamento clínico de médicos experientes (MOR & KLINTMALN, 1996).

Para a maioria das crianças que necessitam de TxH, os lactentes com AVB, os modelos prognósticos podem ser de pouca utilidade na decisão do momento do Tx, pois a história natural, o curso da doença, é bem conhecida. Por outro lado, a comparação de um modelo entre vários possíveis receptores pode ajudar na decisão da alocação de um órgão.

6.4.3.1. Classificação de Child-Pugh

A classificação de Child-Pugh, embora fosse originalmente proposta para estimar o risco cirúrgico de adultos cirróticos submetidos à derivação porto-sistêmica, devido a sua aplicabilidade clínica, tornou-se a classificação universal de avaliação da gravidade da cirrose (WIESNER *et al.*, 2001).

Diversas críticas podem ser feitas à classificação de Child-Pugh. A escolha de suas variáveis foi empírica, não sendo originalmente desenvolvida a partir de fundamentos estatísticos (KIM *et al.*, 1999). Algumas das variáveis são subjetivas e podem ser modificadas pelo tratamento, como a ascite e a encefalopatia. A categorização de suas variáveis reduz a capacidade prognóstica da informação. Por exemplo, dois pacientes com BT de 3,1 e 20

mg/dL, são classificados na categoria “bilirrubina” como Child-Pugh C. Segundo CHRISTENSEN (1997), a definição das categorias A, B e C é arbitrária, sem análise prognóstica, e a mudança de categoria não é proporcional ao aumento do risco de óbito .

Embora a classificação de Child-Pugh não tenha sido validada em lactentes e crianças (WHITINGTON & ALONSO, 1996), ela pode ser um método útil na determinação da condição clínica pré-Tx. No estudo de LUFT (1997), com crianças com cirrose no HCPA, a classificação de Child-Pugh foi relacionada significativamente ($p=0,04$) com a evolução para o óbito sem Tx.

No TxH de crianças, SIEDERS *et al.* (2000) demonstraram que pacientes classe C (55% de 66 pacientes) de Child-Pugh apresentaram menor sobrevida a longo prazo após o TxH. Em nosso estudo, a classificação de Child-Pugh não apresentou associação com a mortalidade precoce (tabela 27). Embora nenhum dos pacientes que morreram nos 7 primeiros dias após o TxH, fossem Child-Pugh A, somente 1 (16,7%) foi classificado como Child-Pugh C. Como a classificação de Child-Pugh apresenta pouca sensibilidade na avaliação dos estágios iniciais da doença hepática, tendo maior utilidade nos pacientes com cirrose descompensada (KIM *et al.*, 1999), a não associação com o óbito precoce em nosso estudo pode ter sido determinada pelos critérios de exclusão.

6.4.3.2. Classificação de Malatack

A classificação de MALATAK (1987) foi desenvolvida a partir do acompanhamento de crianças portadoras de doença hepática crônica com o objetivo de identificar fatores de risco para o óbito em 6 meses e determinar quais as crianças mais doentes e com maior urgência para o Tx.

Embora as variáveis da classificação de Malatack não sejam empíricas e sim baseadas em modelo estatístico, as mesmas críticas feitas à categorização das variáveis na classificação

de Child-Pugh são aplicáveis à Malatack. Não localizamos, na literatura, estudo independente de grande porte que tenha validado o modelo de Malatack. LUFT (1997), estudando crianças com hepatopatia crônica no HCPA, demonstrou significativa associação do escore de Malatack e a evolução para o óbito sem Tx ($p=0,03$).

Na literatura pesquisada, somente no estudo de REDING *et al.* (1999a) a classificação de Malatack foi analisada como fator de risco para o óbito após o Tx de crianças. Tanto na análise univariada como multivariada, os critérios de Malatack foram preditivos da sobrevida atuarial em 1 ano, do enxerto e do paciente, (REDING *et al.*, 1999a). Em nosso estudo, as crianças que apresentavam alto risco na classificação de Malatack estavam significativamente associadas à morte precoce após o Tx (tabela 27). A RC para o óbito na primeira semana dessas crianças foi 18 vezes maior que a dos pacientes com baixo risco. Das variáveis que compõem a classificação de Malatack, a BNC e a colesterolemia (tabela 23) foram associadas à mortalidade precoce em nosso estudo, o que provavelmente determinou a capacidade preditiva do modelo.

6.4.3.3. Classificação de Rodeck

O modelo de Rodeck foi elaborado para identificar fatores de risco pré-Tx para o óbito de crianças após o Tx (RODECK *et al.*, 1996). Como nas classificações de Child-Pugh e Malatack, as variáveis contínuas são categorizadas. Embora tenha sido empregada técnica estatística adequada para determinação do ponto de corte de cada variável no estudo de RODECK *et al.* (1996), parece-nos exagerado considerar como “urgente” um paciente com albuminemia de 3,2 g/dL e “eletivo” uma criança com BT de 19 mg/dL ou escore Z do peso para a idade de $-2,0$. Em nosso estudo, mesmo avaliando somente as crianças em situação eletiva, o modelo de Rodeck classificou quase a metade dos pacientes como “urgentes” (tabela 19) e não apresentou capacidade de identificação dos que evoluíram para o óbito na

primeira semana após o Tx (tabela 27). Não conseguimos localizar, na literatura pesquisada, qualquer outro estudo que tenha tentado reproduzir ou validar o modelo de Rodeck.

6.4.3.4. Classificação UNOS

A classificação UNOS vem sofrendo constantes modificações ao longo dos últimos anos. Inicialmente, o aumento da gravidade da condição clínica foi graduada de 1 até 4, sendo, posteriormente, modificada para de 4 até 1. Em 1998 e até recentemente, os pacientes hospitalizados sob cuidados intensivos passaram a ser classificados como UNOS 1 e a categoria 2B se diferenciava da 3 basicamente pela ocorrência de descompensações da doença hepática (UNOS, 2000; KEEFFE, 1998). Nos EUA, a maioria dos pacientes em lista de espera para TxH têm sido classificados como 2B (56%). Como tais candidatos apresentam uma ampla variação da gravidade da doença, e a classe UNOS 2B não tem sido capaz de identificar os pacientes mais doentes, o tempo em lista tornou-se um fator muito importante na definição da alocação de um órgão (FORMAN & LUCEY, 2001; WIESNER *et al.*, 2001). Tal situação motivou a formulação de um sistema de triagem médico mais adequado, que não privilegiasse o tempo em lista e que culminou pela adoção dos modelos MELD e PELD no presente ano (UNOS, 2002a; FORMAN & LUCEY, 2001).

Em relação ao TxH pediátrico, ESQUIVEL *et al.* (1991) e BILIK *et al.* (1993) relataram significativa maior mortalidade relacionada ao *status* UNOS urgente. ANDREWS *et al.* (1996) e CACCIARELLI *et al.* (1997) também identificaram pior sobrevida em crianças, porém sem significância estatística, quando UNOS 1 era comparado com UNOS 2, 3 e 4. Como nosso estudo se propunha a tentar identificar fatores de risco no TxH eletivo, os pacientes UNOS 1 foram excluídos, e somente os classificados como UNOS 2B e 3 foram analisados. Do total dos receptores, 66,7% eram 2B (tabela 19) e não houve diferença na sobrevida entre crianças UNOS 2B e 3 (tabela 27).

6.4.3.5. Classificação PELD

O modelo PELD foi recentemente elaborado com o objetivo de identificar fatores de risco para a morte ou a internação em UTI em 3 meses em crianças com doença hepática crônica. A partir de fevereiro de 2002, a UNOS passou a utilizar o valor do PELD para os candidatos menores de 18 anos, em substituição aos *status* 2B e 3, como critério para alocação dos enxertos hepáticos (UNOS, 2002a).

O modelo PELD apresenta diversas vantagens sobre os outros modelos na avaliação da gravidade da doença hepática crônica nas crianças. Suas variáveis são objetivas e foram identificadas através de modelo estatístico apropriado e específico para crianças. O modelo utiliza variáveis não categóricas e produz um espectro contínuo, resultado de um cálculo complexo, porém fácil de ser realizado através de programa específico em microcomputador. Pode ser continuamente atualizado conforme a evolução da doença. Ainda não foi validado prospectivamente em amostras de pacientes não norte-americanos (WIESNER *et al.*, 2001).

Em nosso estudo, o modelo PELD foi significativamente maior no grupo dos casos (tabela 28 e figura 6A) e as crianças com PELD maior que 10 apresentaram risco de óbito na primeira semana de Tx 11,3 vezes maior que os pacientes com PELD menor (tabela 27).

6.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A máxima pediátrica de que a criança não é um adulto pequeno também é verdadeira no TxH. Esse estudo nos mostrou que as crianças maiores apresentam excelentes resultados após o Tx, semelhantes aos dos adultos. Contudo, as crianças menores, que são a maioria dos pacientes de um programa de TxH pediátrico, apresentam características próprias que influenciam na sobrevida. A experiência dos maiores centros transplantadores hepáticos de crianças nos indicam que elevado sucesso pode ser atingido após o Tx de recém-nascidos e

lactentes. Para essas crianças, entretanto, é necessária uma preparação específica de toda equipe envolvida com o Tx.

O caminho para o sucesso inicia pela sensibilização da comunidade médica da importância do diagnóstico e do encaminhamento precoce dos recém-nascidos com colestase. A possibilidade de realização de TxH e de seus resultados em nosso meio deve ser difundida. Os canais de acesso das crianças com doença hepática ao Programa de Transplante Hepático Infantil devem ser diretos ou facilitados. Antes do Tx, deve-se atuar agressivamente na manutenção e na recuperação nutricional dos candidatos, bem como na confirmação do diagnóstico e no tratamento precoce das infecções.

As políticas públicas de Tx e de alocação de órgãos devem incentivar a consolidação de centros pediátricos específicos, otimizando o aprendizado e o ganho de experiência. Deve ser evitada a proliferação desnecessária de centros transplantadores, onde o número mínimo de pacientes transplantados será inferior àquele aconselhado pelas organizações internacionais.

Quando do TxH, a seleção dos doadores deve ser criteriosa, evitando-se os doadores considerados marginais e a sobreposição de fatores de risco. Entretanto, para se evitar o tempo de espera em lista prolongado e a deterioração das condições clínicas, deve-se otimizar a utilização de enxerto bipartido ou de doador vivo. Quando os doadores forem de pequeno porte, o emprego de técnicas de microcirurgia para as anastomoses vasculares e de protocolos específicos para a correção da coagulação podem reduzir a incidência da TAH, a principal causa de óbito e de perda de enxerto nas crianças pequenas.

Processos de avaliação dos resultados devem ser continuamente executados, e os protocolos devem ser constantemente revisados e melhorados.

===== 7. CONCLUSÕES =====

7. CONCLUSÕES

A análise dos resultados, à luz de nossos objetivos, permite-nos concluir que as seguintes variáveis constituíram-se em fatores de risco para o óbito do receptor em até 7 dias após o TxH:

- Características dos receptores:
 - idade até 3 anos;
 - menor peso e menor estatura;
 - BT e BNC elevadas e colesterolemia reduzida antes do Tx;
- Características dos doadores e dos transplantes:
 - doador com idade até 3 anos;
 - tempo de isquemia total superior a 10 horas;
- Modelos prognósticos para doentes hepáticos crônicos:
 - classificação de Malatack de alto risco;
 - escore PELD maior que 10.

A utilização de enxerto hepático reduzido e o prolongamento do tempo de espera pelo TxH não foram fatores de risco para o óbito do receptor nos primeiros 7 dias após o Tx.

Outras conclusões podem ser extraídas da análise de nossos dados:

- não houve diferença na sobrevida precoce dos primeiros 22 receptores e os 23 seguintes;
- na segunda metade da série, houve maior frequência de receptores com idade até 3 anos e com AVB, maior frequência de doadores com idade até 3 anos e menor frequência de doadores maiores de 18 anos;
- houve redução do tempo total de isquemia na segunda metade dos TxH estudados.

== 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ==

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Relatório trimestral. Registro Brasileiro de Transplantes - RBT 2001;8(4):1-50.
- Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356(9230):621-7.
- Agresti A. Categorical data analysis. New York: Wiley-Interscience; 1990.
- Alagille D. Liver transplantation in children-indications in cholestatic states. *Transplant Proc* 1987;19(4):3242-8.
- Alonso MH, Ryckman FC. Current concepts in pediatric liver transplant. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):295-307.
- Alonso EM. Infant survival after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(5):611-3.
- Álvares da Silva MR. Comparação entre a avaliação nutricional subjetiva global, índice nutricional prognóstico e força do aperto da mão não-dominante na avaliação nutricional do paciente cirrótico ambulatorial: a contribuição da dinamometria [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
- Álvares da Silva MR. A influência do dano de isquemia/reperfusão na função do enxerto e na evolução imediata em pacientes submetidos a transplante hepático – o papel da biópsia de reperfusão [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
- Andrews WS, Fyock B, Gray S, Coln D, Hendrickse W, Siegel J, et al. Pediatric liver transplantation: the Dallas experience. *Transplant Proc* 1987;19(4):3267-76.

- Andrews WS, Sommerauer J, Roden J, Andersen J, Conlin C, Moore P. 10 years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;31(5):619-24.
- Andrews WS, Wanek E, Fyock B, Gray S, Benser M. Pediatric liver transplantation: a 3-year experience. *J Pediatr Surg* 1989;24(1):77-82.
- Ascher NL, Najarian JS. Hepatic transplantation and biliary atresia: early experience in eight patients. *World J Surg* 1984;8(1):57-63.
- Asensio M, Margarit C, Steimberg C, Charco R, Ortega J, Iglesias J, et al. Estudio comparativo entre injertos parciales y completos en trasplante hepático pediátrico. *Cir Pediatr* 2001;14(3):116-20.
- Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996;61(9):1377-81.
- Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, Ham JM, Henley KS, Lucey MR, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992;112(4):704-10.
- Balistreri WF. Pediatric hepatology. A half-century of progress. *Clin Liver Dis* 2000;4(1):191-210.
- Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: an overview. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5 Suppl 1):18-23.
- Barbe T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F, et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 1995;126(4):571-9.
- Barroso Garcia de Silva E, Gore SM, White DJG, Bourgeon A, Rolles K, Calne RY. An analysis of risk factors in liver transplantation. *Transplant Proc* 1986;18(5):1210-2.

- Beath SV, Brook GD, Kelly DA, Cash AJ, McMaster P, Mayer AD, et al. Successful liver transplantation in babies under 1 year. *BMJ* 1993b;307(6908):825-8.
- Beath SV, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1993a;28(8):1044-7.
- Belle SH, Detre KM. Report from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1137-42.
- Berg UB, Ericzon BG, Nemeth A. Renal function before and long after liver transplantation in children. *Transplantation* 2001;72(4):631-7.
- Bilik R, Greig P, Langer B, Superina RA. Survival after reduced-size liver transplantation is dependent on pretransplant status. *J Pediatr Surg* 1993;28(10):1307-11.
- Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG, Otte JB, Rolles K, Ringe B, et al. Hepatic transplantation in Europe. First report of the European Liver Transplant Registry. *Lancet* 1987;2(8560):674-6.
- Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D, Adam R, Johann M et al. Assessment of the results of liver transplantation and definition of criteria for the evaluation of transplant centers. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):456-8.
- Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984;95(3):367-70.
- Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg* 1989;76(7):722-4.

- Brant de Carvalho F, Reding R, Falchetti D, De Ville de Goyet J, De Hemptinne B, Sokal E, et al. Analysis of liver graft loss in infants and children below 4 years. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1454-5.
- Brems JJ, Hiatt JR, Colonna JO, El Khoury G, Quinones WJ, Ramming KP, et al. Variables influencing the outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1987;122(10):1109-11.
- Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. *Transplantation*. 1988a;45(3):519-24.
- Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Whittington PF, Zucker AR, Baker AL, et al. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg* 1988b;208(4):410-20.
- Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996;62(12):1784-7.
- Bucuvalas JC, Ryckman FC. The long- and short-term outcome of living-donor liver transplantation. *J Pediatr* 1999;134(3):259-61.
- Bucuvalas JC, Ryckman FC, Atherton H, Alonso MP, Balistreri WF, Kotagal U. Predictors of cost of liver transplantation in children: a single center study. *J Pediatr* 2001;139(1):66-74.
- Burdelski M. Current concepts in diagnosis and therapy of pediatric liver diseases. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 1):45-8.
- Burdelski M. Liver transplantation in children. *Acta Paediatr Suppl* 1994;83(395):27-30.

- Burdelski M, Nolkemper D, Ganschow R, Sturm E, Malago M, Rogiers X, et al. Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 2):34-42.
- Burdelski M, Oellerich M, Duewel J, Raith H, Scheruhn M, Ringe B, et al. Pre- and post-transplant assessment of liver function in paediatric liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992;151(Suppl 1):S39-43.
- Burdelski M, Schmidt K, Hoyer PF, Bernsau U, Galaske R, Brodehl J, et al. Liver transplantation in children: the Hannover experience. *Transplant Proc* 1987;19(4):3277-81.
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001;71(12):1765-71.
- Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg* 1999;229(3):313-21.
- Busuttil RW, Seu P, Millis JM, Olthoff KM, Hiatt JR, Milewicz A, Nuesse B, et al. Liver transplantation in children. *Ann Surg* 1991;213(1):48-57.
- Cacciarelli TV, Esquivel CO, Moore DH, Cox KL, Berquist WE, Concepcion W, et al. Factors affecting survival after orthotopic liver transplantation in infants. *Transplantation* 1997;64(2):242-8.
- Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2(8151):1033-6.

- Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, Hubscher S, McMaster P, Neuberger JM. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet* 1995;346(8983):1117-21.
- Cantisani GPC, Brandão ABM, Marroni CA, Cassal AP, Schlindwein E, Zanotelli ML. Transplante hepático em adultos. Indicações e a escolha do momento. *Rev Méd Santa Casa* 1996;8(15):1553-63.
- Cardoso AL, Porta G, Vieira MA, Carrazza FR. Caracterização nutricional de crianças com colestase crônica. *J Pediatría* 1997;73(1):43-50.
- Chardot C, Branchereau S, De Dreuzy O, Dubuisson C, Le Pommelet C, Wagué J, et al. Paediatric liver transplantation with a split graft: experience at Bicetre. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9(3):146-52.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
- Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1):164-8.
- Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J Hepatol* 1997;26(6):1414-24.
- Ciocca M, Dávila MTG, Cuarterolo M, Rojas L, Bianco G, Cervio G, et al. Transplante hepático. Nuestros primeiros 50 casos. *Med Infantil* 1995;2(4):228-33.
- Clavien PA, Camargo Jr CA, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994;220(2):109-20.

Coelho JCU, Wiederkehr JC, Lacerda MA, Campos ACL, Zeni Neto C, Matias JEF, et al.

Transplante hepático. Experiência com 35 casos. *Rev Méd Paraná* 1995;52(3/4):1-4.

Colombani PM, Cigarroa FG, Schwarz K, Wise B, Maley WE, Klein AS. Liver

transplantation in infants younger than 1 year of age. *Ann Surg* 1996;223(6):658-62.

Cox K, Nakazato P, Berquist W, Concepcion W, Tokunaga Y, Esquivel C. Liver

transplantation in infants weighing less than 10 kilograms. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1579-80.

Cox K, Rodriguez Baez N, Nasr A, Esquivel C. Mortality rate correlated with the number of

pediatric liver transplants performed at a center. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1512-3.

Cuervas-Mons V, Julio Martinez A, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver

transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases.

Hepatology 1986b;6(3):495-501.

Cuervas-Mons V, Millan I, Gavalier JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of

preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986c;6(5):922-7.

Cuervas-Mons V, Rimola A, Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR, Starzl TE. Does

previous abdominal surgery alter the outcome of pediatric patients subjected to orthotopic liver transplantation? *Gastroenterology* 1986a;90(4):853-7.

D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Pirsch JD, Lorentzen DF, et

al. Experience with Belzer UW cold storage solution in human liver transplantation.

Transplant Proc 1990;22(2):474-6.

- Dalton RN, Haycock GB. Laboratory investigation. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. p. 343-64.
- De Hemptinne B, De Ville de Goyet J, Kestens PJ, Otte JB. Volume reduction of the liver graft before orthotopic transplantation: report of a clinical experience in 11 cases. *Transplant Proc* 1987a;19(4):3317-22.
- De Hemptinne B, Salizzoni M, Yandza TC, De Ville de Goyet J, Tan KC, Kestens PJ, et al. Indication, technique, and results of liver graft volume reduction before orthotopic transplantation in children. *Transplant Proc* 1987b;19(5):3549-51.
- Deitcher SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet* 2002;359(9300):47-8.
- Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R, Vacanti J, Bradley J, Dienstag JL, et al. The high-risk liver allograft recipient. Should allocation policy consider outcome? *Arch Surg* 1992;127(5):579-84.
- Desmet VJ. Organizational principles. In: Arias IM, Boyer JL, Chisari FV, Fausto N, Schachter D, Shafritz DA, editors. *The liver: biology and pathobiology*. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 3-15.
- Detre KM, Belle SH, Beringer KC, Bost JE, Daily OP. Overall national results of liver transplantation between 1987 and 1991. In: Busuttil RW, Klintmaln GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 824-34.
- Detre KM, Lombardero M, Belle SH, Beringer K, Breen T, Daily OP, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation - United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg* 1995;1(5):311-9.

- Dicecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RA. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989;64(1):95-107.
- Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy - an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60(6):512-6.
- Drews D, Sturm E, Latta A, Malago M, Rogiers X, Hellwege HH, et al. Complications following living-related and cadaveric liver transplantation in 100 children. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):421-3.
- Dunn SP, Weintraub W, Vinocur CD, Billmire DF, Falkenstein K. Is age less than 1 year a high-risk category for orthotopic liver transplantation? *J Pediatr Surg* 1993;28(8):1048-50.
- Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Young CJ, Geffner SR, et al. Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation* 1995;15;60(9):920-5.
- Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsicker LG. The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999;341(27):2049-53.
- El Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):195-202.
- Esquivel CO. Results: survival and quality of life after orthotopic liver transplantation. In: Busuttill RW, Klintmaln GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 236-49.

- Esquivel CO, Koneru B, Karrer F, Todo S, Iwatsuki S, Gordon RD, et al. Liver transplantation before 1 year of age. *J Pediatr* 1987;110(4):545-8.
- Esquivel CO, Nakazato P, Cox K, Concepcion W, Berquist W, Russell TR. The impact of liver reductions in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1991;126(10):1278-85.
- Everhart JE, Lombardero M, Detre KM, Zetterman RK, Wiesner RH, Lake JR, et al. Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality. *Transplantation* 1997;64(9):1300-6
- Everson TG, Kam I. Immediate postoperative care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 131-62.
- Feickert HJ, Schepers AK, Rodeck B, Geerlings H, Hoyer PF. Incidence, impact on survival, and risk factors for multi-organ system failure in children following liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5(4):266-73.
- Ferreira CT, Kieling CO, Vieira SM, Mello ED, Cerski CT, Zanotteli ML, et al. Transplante hepático em crianças e adolescentes: relato dos primeiros vinte e dois casos no Hospital de Clinicas de Porto Alegre. *Rev AMRIGS* 1998;42(3):125-31.
- Ferreira CT, Vieira SMG, Kieling C, Mello ED, Santos CM, Silveira C, et al. Evolução dos pacientes pediátricos avaliados para transplante hepático. *J Pediatria* 1997;73(2):75-9.
- Ferreira CT, Vieira SMG, Silveira TR. Transplante hepático. *J Pediatria* 2000;76 Supl 2:198-208.

Fewtrell MS, Noble Jamieson G, Revell S, Valente J, Friend P, Johnston P, et al.

Intrapulmonary shunting in the biliary atresia/polysplenia syndrome: reversal after liver transplantation. *Arch Dis Child* 1994;70(6):501-4.

Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology* 2001;33(2):473-5.

Francavilla R, Hadzic N, Heaton ND, Rela M, Baker AJ, Dhawan A, et al. Gender matching and outcome after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1998;66(5):602-5.

Freeman Jr RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000;6(5):543-52.

Ganschow R, Nolkemper D, Helmke K, Harps E, Commentz JC, Broering DC, et al.

Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2000;4(4):273-9.

Garcia E, Brandão ABM, Moreira JS. Transplante hepático como método terapêutico da síndrome hepatopulmonar. *J Brasil Transplantes* 2000;3(2):61-7.

Garcia S, Ruza F, Gonzalez M, Roque J, Frias M, Calvo C, et al. Evolution and

complications in the immediate postoperative period after pediatric liver transplantation: our experience with 176 transplantations. *Transplant Proc* 1999;31(3):1691-5.

Gartner Jr JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Shaw Jr BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation in children: two-year experience with 47 patients. *Pediatrics*

1984;74(1):140-5.

Gazal C. O inquérito nutricional, a antropometria e a avaliação da eliminação intestinal de proteínas e gorduras pela dosagem da alfa-1 antitripsina fecal e do esteatócrito na

- avaliação nutricional de crianças com cirrose [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
- Ghobrial RM, Amersi F, McDiarmid SV, Busuttil RW. Pediatric liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 79-99.
- Golling M, Safer A, Kriesche B, Kraus T, Mehrabi A, Klar E, et al. Transplant survival following liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc* 1998;30(7):3239-40.
- Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery* 1986;100(2):342-8.
- Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, Maggard M, Swenson K, Seu P, et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998;228(3):411-20.
- Goss JA, Shackleton CR, Swenson K, Satou NL, Nuesse BJ, Imagawa DK, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11-year, single-center experience. *Ann Surg* 1996;224(3):276-84.
- Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, Seu P, Smith CV, Markowitz JS, Farmer DG, et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997;64(6):871-7.
- Goulet OJ, De Ville de Goyet J, Otte JB, Ricour C. Preoperative nutritional evaluation and support for liver transplantation in children. *Transplant Proc* 1987;19(4):3249-55.

- Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22(4):2072-3.
- Gridelli B, Lucianetti A, Melada E, Colledan M, Paone G, Albani AP, et al. Pediatric liver transplantation: indications, risk factors, and results. *Transplant Proc* 1994;26(6):3647-8.
- Grimon G, Andre L, Bernard O, Raffestin B, Desgrez A. Early radionuclide detection of intrapulmonary shunts in children with liver disease. *J Nucl Med* 1994;35(8):1328-32.
- Hartley P, Petruckevitch A, Reeves B, Rolles K. The National Liver Transplantation audit: an overview of patients presenting for liver transplantation from 1994 to 1998. On behalf of the Steering Group of the UK Liver Transplantation Audit. *Br J Surg* 2001;88(1):52-8.
- HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Protocolo de transplante hepático infantil (THI) do HCPA. Porto Alegre; 1997.
- Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 1996.
- Hiatt JR, Ament ME, Berquist WJ, Brems JF, Brill JE, Colonna JO, et al. Pediatric liver transplantation at UCLA. *Transplant Proc* 1987;19(4):3282-8.
- Hobeika J, Houssin D, Bernard O, Devictor D, Grimon G, Chapuis Y. Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. *Transplantation* 1994;57(2):224-8.
- Holt RI, Broide E, Buchanan CR, Miell JP, Baker AJ, Mowat AP, et al. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):534-42.

Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake JR, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24(1):89-96.

Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996;23(6):1507-11.

Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Green M, Gronsky C, Starzl TE, et al. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2000;70(4):617-25.

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(6):941-7.

Jara P, Hierro L, Diaz MC, Frauca E, Camarena C, De la Vega A, et al. Comparative results of reduced-size and whole liver transplantation in small children. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):436-8.

Jesus LE, Monteiro PCC. Tratamento cirúrgico da atresia de vias biliares: a experiência do Hospital Municipal Jesus, 1997-2000. *Rev Col Brasil Cir* 2001;28(2):97-103.

Jurim O, Csete M, Gelabert HA, Millis JM, Olthoff K, Imagawa D, et al. Reduced-size grafts-the solution for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation? *J Pediatr Surg* 1995;30(1):53-5.

Jurim O, Gelabert HA, Shaked A, Nuesse BJ, McDiarmid SV, Busuttil RW. Reduced graft OLT for emergency indications in pediatric patients. *Transplant Proc* 1994;26(1):195.

- Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Eckhoff DE, Pirsch JD, Judd R, et al. Long-term results of liver transplantation for biliary atresia. *Surgery* 1993;114(4):711-7.
- Kalayoglu M, Hoffmann RM, D'Alessandro AM, Pirsch JD, Sollinger HW, Belzer FO. Results of extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Transplant Proc* 1989;21(3):3487-8.
- Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, Shaw Jr BW, Vanderhoof JA. Nutritional support for the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1987;110(5):679-86.
- Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 5-34.
- Keeffe EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5 Suppl 1):108-14.
- Kelly DA, O'Brien FJ, Hutton RA, Tuddenham EG, Summerfield JA, Sherlock S. The effect of liver disease on factors V, VIII and protein C. *Br J Haematol* 1985;61(3):541-8.
- Kieling CO, Bischoff GA, Ferreira CT, Vieira SMG, Zanotteli ML, Cantisani GPG, et al. Fatores de risco para o óbito pós-transplante de fígado em crianças. *Rev HCPA* 1998;18 Supl:235-6.
- Kim RW, Dickson ER. Prognostic models to assist in timing liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 35-45.

- Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH, Larusso NF, Lindor KD, Petz J, et al. The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;29(6):1643-8.
- Kramer MS. *Clinical epidemiology and biostatistics*. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105(5):1528-37.
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104(2):515-21.
- Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72(1):44-53.
- Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990;97(5):1165-70.
- Kuang AA, Rosenthal P, Roberts JP, Renz JF, Stock P, Ascher NL, et al. Decreased mortality from technical failure improves results in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1996;131(8):887-92.
- Laberge JM, Brandt ML, Lebecque P, Moulin D, Veykemans F, Paradis K, et al. Reversal of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children by orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992;53(5):1135-8.
- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122(7):521-9.

- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17(1):115-23.
- Langham Jr MR, Tzakis AG, Gonzalez Peralta R, Thompson JF, Rosen CB, Nery JR, et al. Graft survival in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2001;36(8):1205-9.
- Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw Jr BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991;161(1):76-82.
- Lerut J, Laterre PF, Roggen F, Ciccarelli O, Donataccio M, Martinez J, et al. Adult liver transplantation: UCL experience. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62(3):306-18.
- Lin HM, Kauffman HM, McBride MA, Davies DB, Rosendale JD, Smith CM, et al. Center-specific graft and patient survival rates: 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) report. *JAMA* 1998;280(13):1153-60.
- Lo CM, Shaked A, Busuttill RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation* 1994;58(5):543-7.
- Lopez Santamaria M, Gamez M, Murcia J, Hierro L, Camarena C, De la Vega A, et al. Trasplante hepático pediátrico: los enfermos son ahora diferentes y los problemas también son distintos. *Cir Pediatr* 1999;12(2):75-9.
- Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):628-37.

- Luft S. Avaliação da utilidade do teste salivar da eliminação da cafeína como auxiliar na indicação de transplante hepático infantil [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
- Lynch SV, Akiyama T, Ong TH, Pillay SP, Balderson GA, Matsunami H, et al. Transplantation in children with biliary atresia. *Transplant Proc* 1992;24(1):186-8.
- Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(1 Pt 3):2378-82.
- Maksoud JG, Chapchap P, Porta G, Miura I, Carone Filho E, Tannuri U, et al. Transplante de fígado em criança: experiência inicial do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. *Rev Ass Med Brasil* 1991;37(4):193-9.
- Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH, Gartner Jr JC, Zitelli BJ, Rockette H, et al. Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1987;111(4):479-89.
- Marino IR, Doria C, Doyle HR, Gayowski TJ. Matching donors and recipients. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5 Suppl 1):115-9.
- Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*. 2001;72(6):1113-22.
- Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, Belle SH, Kahn D, Koneru B, et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation - a medical or surgical event? *Transplantation* 1989;47(6):971-7.

- McDiarmid SV. Risk factors and outcomes after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996;2(5 Suppl 1):44-56.
- McDiarmid SV. Update from studies in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3604-5.
- McDiarmid SV, Davies DB, Edwards EB. Odds of patient death at low volume pediatric liver transplant compared to high volume programs. *Transplantation* 1999b;67(7):S235.
- McDiarmid SV, Davies DB, Edwards EB. Improved graft survival of pediatric liver recipients transplanted with pediatric-aged liver donors. *Transplantation* 2000;70(9):1283-91.
- McDiarmid SV, Gornbein JA, DeSilva PJ, Goss JA, Vargas JH, Martin MG, et al. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1999a;67(3):404-11.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355(9197):25-9.
- Meister RK, Esquivel CO, Cox KL, Concepcion W, Berquist W, Nakazato P, et al. The influence of portoenterostomy with stoma on morbidity in pediatric patients with biliary atresia undergoing orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1993;28(3):387-90.
- Mews CF, Dorney SF, Sheil AG, Forbes DA, Hill RE. Failure of liver transplantation in Wilson's disease with pulmonary arteriovenous shunting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(2):230-3.
- Mieli Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989;1(8635):421-3.
- Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil* 1998;44(2):127-34.

- Mies S, Massarollo PC, Baia CE, Kallas MR, Raia S. Liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc* 1998;30(6):2880-2.
- Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, Gamez M, Clavijo J, Camarena C, et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000;35(1):5-7.
- Miura IK. Estudo das trocas gasosas pulmonares em crianças e adolescentes portadores de doença hepática crônica [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1996.
- Mor E, Klintmalm GB. Preoperative predictors of outcome in liver transplantation: models for defining high-risk transplant recipients. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 815-23.
- Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992;53(2):383-6.
- Mora NP, Klintmalm GB, Solomon H, Goldstein RM, Gonwa TA, Husberg BS. Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status, and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992;24(1):156-7.
- Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990;22(4):1560-3.
- Mowat AP. Anatomy and physiology of the liver. In: Mowat AP, editor. *Liver disorders in childhood*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994a. p.1-18.

- Mowat AP. Cirrhosis and its complications. In: Mowat AP, editor. Liver disorders in childhood. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994c. p.207-28.
- Mowat AP. Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presenting in infancy. In: Mowat AP, editor. Liver disorders in childhood. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994b. p. 79-96.
- Murcia J, Lopez Santamaria M, Gamez M, Hierro L, Frauca E, Camarena C et al. Trasplante hepático en niños menores de un año. *Cir Pediatr* 2001;14(3):121-3.
- Neuberger J, Altman DG, Polson R, Buckels JA, Rolles K, Elias E, et al. Prognosis after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation* 1989;48(3):444-7.
- Ng VL, Balistreri WF. Hepatitis B: clinical perspectives in pediatrics. *Clin Liver Dis* 1999;3(2):267-90.
- NIHC - National Institutes of Health Consensus. Development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4(1 Suppl):107-10.
- Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2000;9(4):177-86.
- Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, Beath SV, Kelly DA, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg* 2002;37(2):159-64.
- Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991a;14(6):1029-34.
- Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Rodeck B, Diewel J, Schulz M, et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 1991b;51(4):801-6.
- Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000;4(4):779-804.

- Olthoff KM, Millis JM, Imagawa DK, Nuesse BJ, Derus LJ, Rosenthal JT, et al. Comparison of UW solution and Euro-Collins solutions for cold preservation of human liver grafts. *Transplantation* 1990;49(2):284-90.
- Ong TH, Lynch SV, Pillay SP, Balderson GA, Wall DR, Shepherd R, et al. Reduced-size orthotopic liver transplantation in children: an experience with seven cases. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt 2):2443-4.
- Otte JB. The availability of all technical modalities for pediatric liver transplant programs. *Pediatr Transplant* 2001;5(1):1-4.
- Otte JB, De Ville de Goyet J, De Hemptinne B, Kestens PJ, Moulin D, Carlier MA, et al. Liver transplantation in children: report of 2 1/2 years' experience at the University of Louvain Medical School in Brussels. *Transplant Proc* 1987a;19(4):3289-302.
- Otte JB, De Ville de Goyet J, Reding R, Hausleithner V, Sokal E, Chardot C, et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 2):41S-8S.
- Otte JB, De Ville de Goyet J, Sokal E, Alberti D, Moulin D, De Hemptinne B, et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990;211(2):146-57.
- Otte JB, Yandza T, De Ville de Goyet J, Tan KC, Salizzoni M, De Hemptinne B. Pediatric liver transplantation: report on 52 patients with a 2-year survival of 86%. *J Pediatr Surg* 1988;23(3):250-3.
- Otte JB, Yandza T, Tan KC, Salizzoni M, De Ville de Goyet J, De Hemptinne B. Recent developments in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987b;19(5):4361-4.

- Pauwels A, Mostefa Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17(1):124-7.
- Peeters PM, Sieders E, De Jong KP, Bijleveld CM, Hendriks HG, Ten Vergert EM, et al. Comparison of outcome after pediatric liver transplantation for metabolic diseases and biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(1):28-35.
- Pett S, Pelham A, Tizard J, Barnes N, Mieli Vergani G, Mowat AP, et al. Pediatric liver transplantation: Cambridge/King's series, December 1983 to August 1986. *Transplant Proc* 1987;19(4):3256-60.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer spenderleber auf zwei empfänger (splitting transplantation) - eine neue methode in der weiterentwicklung der lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373(2):127-30.
- Pillay P, Van Thiel DH, Gavaler JS, Starzl TE. Donor gender does not affect liver transplantation outcome in children. *Dig Dis Sci* 1990;35(6):686-9.
- Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55(4):807-13.
- Porta G, Miura IK, Santos EC, Pugliese RPS, Baggio VL, Kerstenetzky MS, et al. Avaliação de 355 candidatos a transplante hepático. Experiência do Instituto da Criança. *GED* 1997;16(5):183.
- Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40(8):1805-15.

- Pugh RN, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
- Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;2(8661):497.
- Reding R, De Goyet JD, Delbeke I, Sokal E, Jamart J, Janssen M, et al. Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary grafts. *J Pediatr* 1999a;134(3):280-6.
- Reding R, Gennari F, Janssen M, Jamart J, De Ville de Goyet J, Lerut J, et al. The pediatric liver transplant program at the Universite Catholique de Louvain, Cliniques Saint-Luc, Brussels: overall results in 444 children (1984-1997). *Acta Gastroenterol Belg* 1999b;62(3):285-9.
- Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996;24(6):1392-4.
- Roberts MS, Pinson CW, Karlson C, Stone M, Rohrer R, Jenkins RL. Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: a multistage analysis. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt 2):2439-42.
- Rodeck B, Melter M, Kardorff R, Hoyer PF, Ringe B, Burdelski M, et al. Liver transplantation in children with chronic end stage liver disease: factors influencing survival after transplantation. *Transplantation* 1996;62(8):1071-6.
- Rodriguez Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47(11):897-902.
- Rothman KJ. The role of statistics in epidemiology analysis. In: Rothman KJ, editor. *Modern epidemiology*. Boston: Little Brown; 1986. p. 115-29.

- Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Biliary atresia-surgical management and treatment options as they relate to outcome. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5 Suppl 1):24-33.
- Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Long-term survival after liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34(5):845-9.
- Ryckman FC, Fisher R, Pedersen S, Dittrich V, Heubi J, Farrell M, et al. Improved survival in biliary atresia patients in the present era of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1993;28(3):382-5.
- Ryckman FC, Flake AW, Fisher RA, Tchervenkov JI, Pedersen SH, Balistreri WF. Segmental orthotopic hepatic transplantation as a means to improve patient survival and diminish waiting-list mortality. *J Pediatr Surg* 1991;26(4):422-7.
- Saing H, Fan ST, Chan KL, Lo CM, Wei WI, Tsoi NS, et al. Liver transplantation in infants. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1721-4.
- Salt A, Noble Jamieson G, Barnes ND, Mowat AP, Rolles K, Jamieson N, et al. Liver transplantation in 100 children: Cambridge and King's College Hospital series. *BMJ* 1992;304(6824):416-21.
- Sandler AD, Azarow KS, Superina RA. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1997;32(3):416-9.
- Santos JL, Silveira TR, Almeida H, Carvalho PA, Cerski CT. Colestase neonatal – atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial. *J Pediatria* 1997;73(1):32-6.

- Schafer DF. Liver Transplantation: looking back, looking forward. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 1-3.
- Scharschmidt BF. Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology* 1984;4(1 Suppl):95-101.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58(2):259-63.
- Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman WE, Gores PF, Boudreau RJ, Payne WD. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993;103(4):1271-3.
- Scott V, Miro A, Kang Y, Dewolf A, Bellary S, Martin M, et al. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(2):1787-8.
- Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25(3):652-7.
- Shackleton CR, Goss JA, Swenson K, Colquhoun SD, Seu P, Kinkhabwala MM, et al. The impact of microsurgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia. *Am J Surg* 1997;173(5):431-5.
- Shaked A, Nunes FA, Olthoff KM, Lucey MR. Assessment of liver function: pre- and peritransplant evaluation. *Clin Chem* 1997;43(8 Pt 2):1539-45.

- Shaked A, Vargas J, Csete ME, Kiai K, Jurim O, Colquhoun S, et al. Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1993;128(9):994-8.
- Shaw Jr BW, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985;5(4):385-93.
- Shaw Jr BW, Wood RP, Kaufman SS, Williams L, Markin RS, Antonson DL, et al. Liver transplantation in children. In: Leberthal E, editor. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1989a. p. 1045-67.
- Shaw Jr BW, Wood RP, Stratta RJ, Pillel TJ, Langnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg* 1989b;124(8):895-900.
- Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health* 1991;27(5):295-9.
- Sherlock S, Dooley J. Anatomy and function. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 1-35.
- Sieders E, Peeters PM, Tenvergert EM, Bijleveld CM, De Jong KP, Zwaveling JH, et al. Analysis of survival and morbidity after pediatric liver transplantation with full-size and technical-variant grafts. *Transplantation* 1999;68(4):540-5.
- Sieders E, Peeters PM, Tenvergert EM, De Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Graft loss after pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 2002;235(1):125-32.

- Sieders E, Peeters PM, Tenvergert EM, De Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children. *Transplantation* 2000;70(10):1448-53.
- Sieders E, Peeters PM, Tenvergert EM, De Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Retransplantation of the liver in children. *Transplantation* 2001;71(1):90-5.
- Silveira TR, Hua CK, Koeche RP, Mello ED, Maia SM, Alves RS, 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* 1993b;37(3):140-4.
- Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993a;16(2):114-7.
- Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(12):1192-9.
- Sindhi R, Rosendale J, Mundy D, Taranto S, Baliga P, Reuben A, et al. Impact of segmental grafts on pediatric liver transplantation-a review of the United Network for Organ Sharing Scientific Registry data (1990-1996). *J Pediatr Surg* 1999;34(1):107-10.
- Smith CM, Davies DB, McBride MA. Liver transplantation in the United States: a report from the UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 1999;23-34.
- Sokal EM, Veyckemans F, De Ville de Goyet J, Moulin D, Van Hoorebeeck N, Alberti D, et al. Liver transplantation in children less than 1 year of age. *J Pediatr* 1990;117(2 Pt 1):205-10.

SPLIT - Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes.

Transplantation 2001;72(3):463-76.

Starzl TE. History of the liver and other splanchnic organ transplantation. In: Busuttil RW,

Klintmalm GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 3-22.

Starzl TE, Esquivel C, Gordon R, Todo S. Pediatric liver transplantation. Transplant Proc

1987;19(4):3230-5.

Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal JT, Denny D. Donors for liver transplantation. Pediatrics

1983;71(5):856-7.

Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw Jr BW, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli J, et al. Analysis of

liver transplantation. Hepatology 1984;4(1 Suppl):47-9.

Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of

liver transplantation. Hepatology 1982;2(5):614-36.

Starzl TE, Klintmalm GB, Iwatsuki S, Fernandez Bueno C. Past and future prospects of

orthotopic liver transplantation. Arch Surg 1981;116(10):1342-3.

Starzl TE, Koep LJ, Schroter GP, Halgrimson CG, Porter KA, Weil R 3rd. Liver replacement

for pediatric patients. Pediatrics 1979;63(6):825-9.

Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, Payne WD, Belani KG, Elick BA, et al. Factors influencing

early survival after liver transplantation. Am J Surg 1989;157(2):215-9.

Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for

poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1994;20(4 Pt 1):829-38.

- Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Duckworth RM, Markin RS, Marujo W, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990;50(3):438-43.
- Superina RA, Pearl RH, Roberts EA, Phillips MJ, Graham N, Greig PD, et al. Liver transplantation in children: the initial Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1989;24(10):1013-9.
- Talbot D, Achilleos OA, Gunson BK, McKiernan P, Beath S, Kelly DA, et al. Progress in pediatric liver transplantation-the Birmingham experience. *J Pediatr Surg* 1997;32(5):710-3.
- Tan KC, Yandza T, De Hemptinne B, Clapuyt P, Claus D, Otte JB. Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1988;23(10):927-30.
- Testa G, Malago M, Broelsch CE. From living related to in-situ split liver transplantation: how to reduce waiting-list mortality. *Pediatr Transplant* 2001;5(1):16-20.
- Turrion VS, Mora NP, Cofer JB, Solomon H, Morris CA, Gonwa TA, et al. Retrospective evaluation of liver transplantation for cirrhosis: a comparative study of 100 patients with or without previous porto-systemic shunt. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1570-1.
- Ukah FO, Merhav H, Kramer D, Eghtesad B, Samimi F, Frezza E, et al. Early outcome of liver transplantation in patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1113-5.
- UNOS - United Network for Organ Sharing. Policy 3.6 Organ Distribution. [texto online] 1999 Jun 25 [capturado 2000 Feb 19]. Disponível em http://www.unos.org/About/policy_policies03_06.htm

- UNOS - United Network for Organ Sharing. Allocation of Livers - Proposed Amended UNOS Policy 3.6 - Approved by OPTN/UNOS Board of Directors. [arquivo online: MELD_20020213_Brief.pdf] 2001 Nov 15 - Revised 2002 Feb 1. [capturado 2002a Mar 26]. Disponível em http://www.unos.org/pdf/MELD_20020213_Brief.pdf
- UNOS - United Network for Organ Sharing. Cálculo dos escores MELD e PELD. [arquivo online: meld_peld_Calculator.asp]. [capturado 2002b Mar 26]. Disponível em http://www.unos.org/MELD-PELD/frm_MELD_PELD_Calculator.asp
- Vacanti JP, Lillehei CW, Jenkins RL, Donahoe PK, Cosimi AB, Kleinman R, et al. Liver transplantation in children: the Boston Center experience in the first 30 months. *Transplant Proc* 1987;19(4):3261-6.
- Van Obbergh L, Carlier M, De Clety SC, Sokal E, Rennotte MT, Veyckemans F, et al. Liver transplantation and pulmonary gas exchanges in hypoxemic children. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1408-10.
- Van Thiel DH. Liver transplantation. *Pediatr Ann* 1985;14(7):474-80.
- Van Thiel DH, Schade RR, Gavalier JS, Shaw Jr BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984;4(1 Suppl):79-83.
- Vazquez J, Gamez M, Santamaria ML, Murcia J, Diaz MC, Camarena C, et al. Liver transplantation in small babies. *J Pediatr Surg* 1993;28(8):1051-3.
- Vo Thi Diem H, Evrard V, Tran Vinh H, Sokal EM, Gennari F, Janssen M, et al. Pediatric liver transplantation for biliary atresia in 328 recipients. Impact of age, era, and surgical techniques. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):490.

Wagner MB, Callegari Jacques SM. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e *odds ratio*. J Pediatría 1998;74(3):247-51.

Whittington PF, Alonso EM. General criteria for pediatric transplantation. In: Busuttil RW, Klintmaln GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 159-75.

Wiesner RH. Current indications, contraindications and timing for liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmaln GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 71-84.

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl 2001;7(7):567-80.

Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. Transplantation 1997;64(6):878-82.

Yandza T, Anteur F, Gauthier F, De Dreuzy O, De Victor D, Dubousset AM, et al. Causes of death after pediatric liver transplantation. Transplant Proc 1992;24(5):1962.

Zitelli BJ, Gartner JC, Malatack JJ, Urbach AH, Miller JW, Williams L, et al. Pediatric liver transplantation: patient evaluation and selection, infectious complications, and life-style after transplantation. Transplant Proc 1987;19(4):3309-16.

Zitelli BJ, Malatack JJ, Gartner JC, Urbach AH, Williams L, Miller JW, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation. Pediatrics 1986;78(4):559-65.

===== ANEXO 1 =====

N Tx	N THI	Data do Tx	Óbito em 7 dias	Dia do óbito	Necropsia	Gênero	Idade (anos)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Escore Z peso idade	Escore Z estatura idade
1	1	28/03/95	Não			Masc	18,58	53,00	162,0	-1,11	-2,20
2	3	25/08/95	Não			Masc	8,33	22,50	113,5	-1,16	-2,85
3	4	25/11/95	Não			Masc	2,83	13,86	93,0	-0,29	-0,18
4	5	20/01/96	Não			Fem	8,75	27,50	137,0	0,05	1,05
5	6	02/03/96	Não			Fem	11,17	37,20	145,0	-0,11	-0,17
6	7	11/06/96	Não			Masc	4,67	16,50	103,0	-0,79	-1,13
7	8	17/07/96	Não			Masc	3,08	15,50	92,0	0,37	-0,96
8	9	29/07/96	Não			Fem	4,75	12,15	89,5	-2,75	-4,05
9	11	28/11/96	Não			Masc	3,17	14,00	92,0	-0,68	-1,26
10	12	08/12/96	Sim	1	Sim	Fem	1,08	9,99	78,0	-0,03	0,48
11	13	14/12/96	Não			Masc	5,42	19,40	108,5	-0,08	-1,02
12	14	31/12/96	Não			Masc	1,42	9,80	77,5	-1,40	-1,59
13	15	11/01/97	Sim	2	Sim	Fem	1,50	11,32	77,5	0,41	-1,17
14	16	07/03/97	Não			Fem	2,67	14,30	92,0	-0,31	-0,09
15	18	28/05/97	Não			Masc	10,50	30,20	139,0	-0,63	-0,24
16	19	07/08/97	Não			Masc	10,50	34,40	145,5	0,12	0,78
17	20	20/08/97	Não			Masc	7,17	18,30	112,0	-1,98	-2,20
18	21	04/09/97	Não			Fem	10,42	30,40	137,0	-0,69	-0,57
19	22	05/12/97	Não			Fem	10,75	25,50	133,8	-1,72	-1,34
20	24	18/02/98	Não			Masc	3,92	12,60	94,0	-2,12	-2,02
21	25	11/03/98	Não			Fem	15,60	58,53	151,0	0,29	-1,65
22	26	18/04/98	Sim	5	Sim	Fem	2,58	13,10	92,0	-0,14	0,42
23	27	07/10/98	Não			Masc	10,92	30,60	137,0	-0,82	-0,90
24	28	01/12/98	Não			Fem	16,17	43,02	150,0	-1,65	-1,89
25	29	03/01/99	Sim	2	Sim	Fem	2,33	12,10	91,0	-0,44	0,87
26	30	17/01/99	Não			Masc	16,17	57,70	173,0	-0,63	-0,19
27	31	20/02/99	Não			Fem	11,50	32,00	144,0	-1,12	-0,67
28	32	27/07/99	Não			Fem	1,92	12,73	83,0	0,77	-0,84
29	33	14/08/99	Não			Fem	1,58	11,00	78,5	-0,05	-1,18
30	34	10/09/99	Não			Fem	8,92	31,20	132,5	0,44	0,10
31	35	21/09/99	Não			Masc	7,33	22,60	115,0	-0,38	-1,64
32	36	22/09/99	Não			Fem	7,08	25,00	121,0	0,63	-0,05
33	37	12/11/99	Sim	3	Não	Masc	1,50	10,66	77,0	-0,69	-1,78
34	40	26/01/00	Não			Fem	1,08	7,80	72,5	-2,01	-1,38
35	41	02/03/00	Não			Masc	1,67	11,00	80,0	-0,77	-1,48
36	42	29/03/00	Não			Masc	2,67	18,00	98,0	2,35	1,69
37	43	19/04/00	Sim	7	Não	Masc	0,92	8,10	72,5	-1,96	-1,21
38	45	17/06/00	Não			Masc	10,00	40,00	151,0	1,16	2,18
39	46	08/07/00	Não			Masc	2,92	16,50	96,0	1,11	0,42
40	48	20/10/00	Não			Fem	0,67	7,25	69,0	-1,07	-0,15
41	49	24/10/00	Não			Masc	7,75	26,20	124,5	0,31	-0,29
42	50	27/01/01	Não			Masc	2,08	12,30	89,5	-0,32	0,76
43	51	28/03/01	Não			Masc	1,00	7,16	71,0	-3,00	-1,99
44	52	06/06/01	Não			Fem	2,08	12,00	88,5	-0,06	0,88
45	54	21/08/01	Não			Fem	5,92	20,30	108,0	0,29	-1,25

Fem: feminino

Masc: masculino

N Tx	Diagnóstico	Atresia de vias biliares	Cirrose	Cirurgia abdominal prévia	Cirurgia de Kasai	Ascite	Peritonite bacteriana espontânea	Síndrome hepato pulmonar	Hemorragia digestiva
1	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	NA	Sim
2	FHC	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Sim
3	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim
4	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim
5	FHC	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	NA	Sim
6	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não
7	Deficiência de alfa 1-AT	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	Não
8	Colangite esclerosante	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	Não
9	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim
10	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Não
11	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
12	AVB	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
13	AVB	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	NA	Não
14	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
15	Deficiência de alfa 1-AT	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
16	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
17	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
18	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
19	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
20	Colangite esclerosante	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
21	Hepatite auto-imune	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
22	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
23	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
24	Cirrose	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
25	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
26	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
27	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
28	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
29	FHC	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
30	Cirrose	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
31	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
32	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
33	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
34	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
35	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
36	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
37	AVB	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
38	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
39	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
40	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
41	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
42	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
43	AVB	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
44	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
45	AVB	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não

AT: antitripsina AVB: atresia de vias biliares FHC: fibrose hepática congênita

N Tx	Bilirrubina total (mg/dl)	Bilirrubina não conjugada (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)	Albumina (g/dl)	RNI	TTPA (s)	Controle TTPA (s)	Diferença TTPA controle	TTPA 20s >controle
1	21,9	4,2	139	3,1	1,80	51,0	24,0	27,0	Sim
2	1,5	1,2	72	4,0	1,41	33,0	26,0	7,0	Não
3	4,0	0,8	127	3,2	1,57	29,0	26,0	3,0	Não
4	4,2	0,8	182	5,4	1,14	24,0	24,0	0,0	Não
5	2,3	2,2	86	5,2	1,24	31,0	24,0	7,0	Não
6	4,8	2,2	111	3,9	1,22	25,0	25,0	0,0	Não
7	2,2	1,3	193	4,6	1,51	28,0	25,0	3,0	Não
8	28,6	6,6	240	3,2	1,44	38,0	25,0	13,0	Não
9	16,0	8,0	191	3,6	1,30	25,0	25,0	0,0	Não
10	14,1	8,1	82	3,6	1,63	31,0	25,0	6,0	Não
11	2,0	0,7	133	3,2	1,67	29,0	25,0	4,0	Não
12	32,8	6,6	71	3,3	1,49	27,0	25,0	2,0	Não
13	42,9	27,4	80	3,8	2,31	45,0	25,0	20,0	Não
14	13,9	3,4	268	3,8	1,26	27,0	25,0	2,0	Não
15	1,6	1,4	124	3,9	1,67	32,0	25,0	7,0	Não
16	5,6	3,8	172	3,5	1,25	35,0	25,0	10,0	Não
17	15,2	9,4	164	4,3	1,21	26,0	25,0	1,0	Não
18	2,0	1,4	141	3,6	1,16	29,0	25,0	4,0	Não
19	12,2	5,9	94	2,7	2,09	38,0	25,0	13,0	Não
20	8,8	5,0	382	3,6	1,07	33,0	25,0	8,0	Não
21	5,0	4,7	168	3,9	1,62	34,0	25,0	9,0	Não
22	5,7	4,1	145	3,8	1,00	26,0	25,0	1,0	Não
23	4,6	3,0	137	3,1	1,47	29,0	25,0	4,0	Não
24	2,2	1,8	163	4,8	1,45	35,0	25,0	10,0	Não
25	21,3	13,0	118	2,6	1,51	28,0	25,0	3,0	Não
26	2,7	2,0	209	3,5	1,65	30,0	25,0	5,0	Não
27	4,8	3,0	86	2,5	1,51	35,0	25,0	10,0	Não
28	20,1	13,1	110	2,6	1,36	31,0	25,0	6,0	Não
29	0,6	0,4	145	4,5	1,27	25,0	25,0	0,0	Não
30	20,2	11,9	71	2,0	1,65	36,0	25,0	11,0	Não
31	3,2	2,0	211	3,7	1,65	32,0	25,0	7,0	Não
32	1,8	1,2	169	4,3	1,12	27,0	25,0	2,0	Não
33	26,9	15,7	149	2,8	1,14	29,0	26,0	3,0	Não
34	41,3	23,5	132	2,1	1,53	59,0	35,0	24,0	Sim
35	1,1	0,6	141	4,3	1,14	42,0	35,0	7,0	Não
36	0,9	0,5	89	3,8	1,34	44,0	35,0	9,0	Não
37	39,1	23,7	52	2,0	2,44	73,0	35,0	38,0	Sim
38	2,1	1,1	234	2,9	1,34	38,1	35,0	3,1	Não
39	5,1	2,4	164	2,5	1,59	37,0	35,0	2,0	Não
40	24,9	11,8	NA	3,1	1,03	39,4	35,0	4,4	Não
41	2,8	1,5	194	3,7	1,17	45,6	35,0	10,6	Não
42	16,0	7,5	250	2,8	1,36	40,2	35,0	5,2	Não
43	18,4	8,8	258	3,1	2,82	180,0	35,0	145,0	Sim
44	7,3	3,1	342	3,2	1,22	45,2	35,0	10,2	Não
45	25,6	13,2	93	2,8	1,57	42,4	35,0	7,4	Não

NA: não avaliado

N Tx	Fator V (%)	Fator V <normal	Creatinina (mg/dl)	TFG (ml/min/1,73m2)	TFG <normal p/ idade	UNOS	Child-Pugh	Malatack (risco)	Rodeck	PELD
1	NA	NA	0,9	126	Não	2B	C	Baixo	Urgente	25
2	NA	NA	0,5	125	Não	2B	NA	Médio	Eletivo	5
3	NA	NA	0,2	256	Não	2B	C	Baixo	Urgente	7
4	60,0	Não	0,4	188	Não	2B	B	Médio	Eletivo	-2
5	44,0	Sim	0,4	199	Não	2B	NA	Médio	Eletivo	-3
6	70,1	Não	0,4	142	Não	2B	A	Baixo	Eletivo	2
7	113,0	Não	0,2	253	Não	3	B	Baixo	Eletivo	1
8	89,0	Não	0,4	123	Não	2B	B	Baixo	Urgente	22
9	68,0	Não	0,4	127	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	9
10	35,0	Sim	0,4	107	Não	2B	B	Alto	Eletivo	13
11	34,0	Sim	0,3	199	Não	3	B	Baixo	Urgente	5
12	63,0	Não	0,2	213	Não	2B	B	Médio	Urgente	16
13	62,0	Não	0,3	142	Não	3	B	Médio	Urgente	24
14	55,0	Não	0,2	253	Não	3	B	Baixo	Eletivo	8
15	37,0	Sim	0,4	191	Não	3	B	Baixo	Eletivo	2
16	118,0	Não	0,3	267	Não	3	B	Baixo	Eletivo	4
17	78,0	Não	0,2	308	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	13
18	61,0	Não	0,4	188	Não	3	A	Baixo	Eletivo	-3
19	44,0	Sim	0,4	184	Não	2B	C	Alto	Urgente	19
20	86,0	Não	0,3	172	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	10
21	49,0	Sim	0,6	138	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	7
22	77,0	Não	0,3	169	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	-1
23	75,0	Não	0,4	188	Não	3	B	Baixo	Urgente	7
24	48,0	Sim	0,4	206	Não	2B	A	Baixo	Eletivo	0
25	54,0	Não	0,2	250	Não	2B	B	Médio	Urgente	16
26	37,0	Sim	0,6	202	Não	3	B	Baixo	Eletivo	5
27	34,0	Sim	0,5	158	Não	2B	C	Alto	Urgente	9
28	53,0	Não	0,1	457	Não	2B	B	Baixo	Urgente	14
29	76,0	Não	0,3	144	Não	2B	NA	Baixo	Eletivo	-8
30	44,0	Sim	0,5	146	Não	2B	C	Alto	Urgente	19
31	60,0	Não	0,3	211	Não	2B	B	Baixo	Eletivo	6
32	70,0	Não	0,4	166	Não	2B	A	Baixo	Eletivo	-5
33	65,0	Sim	0,6	71	Sim	2B	B	Médio	Urgente	11
34	61,0	Sim	0,4	100	Sim	2B	B	Médio	Urgente	21
35	76,0	Não	0,4	110	Não	3	A	Baixo	Eletivo	-7
36	38,0	Sim	0,4	135	Não	2B	A	Médio	Eletivo	-4
37	41,0	Sim	0,4	60	Não	2B	C	Alto	Urgente	34
38	69,0	Sim	0,5	166	Não	2B	B	Médio	Urgente	2
39	74,0	Não	0,4	132	Não	3	B	Baixo	Urgente	10
40	173,0	Não	0,6	52	Sim	3	B	Baixo	Urgente	13
41	55,0	Sim	0,4	171	Não	3	A	Baixo	Eletivo	-1
42	73,0	Não	0,5	98	Sim	3	B	Baixo	Urgente	12
43	142,0	Não	0,5	47	Sim	2B	B	Baixo	Urgente	25
44	64,0	Sim	0,3	162	Não	2B	B	Baixo	Urgente	5
45	54,0	Sim	0,6	99	Sim	3	C	Médio	Urgente	17

NA: não avaliado

N Tx	Gênero do doador	Idade do doador (anos)	Peso do doador (Kg)	Relação peso doador/receptor	Causa do óbito do doador	Grupo ABO do receptor	Grupo ABO do doador	ABO idêntico	ABO compatível
1	Masc	19	65	3,4	TCE	O	O	Sim	Sim
2	Masc	13	50	3,8	AVC	A	A	Sim	Sim
3	Masc	9	26	2,9	AVC	A	O	Não	Sim
4	Fem	9	22	2,4	AVC	A	A	Sim	Sim
5	Fem	26	ND	ND	AVC	O	O	Sim	Sim
6	Masc	36	72	2,0	TCE	A	A	Sim	Sim
7	Masc	17	70	4,1	TCE	A	A	Sim	Sim
8	Masc	17	ND	ND	TCE	O	O	Sim	Sim
9	Masc	13	ND	ND	TCE	O	O	Sim	Sim
10	Fem	19	ND	ND	TCE	B	O	Não	Sim
11	Masc	11	ND	ND	TCE	B	B	Sim	Sim
12	Masc	22	75	3,4	Hidrocefalia	AB	B	Não	Sim
13	Masc	25	65	2,6	TCE	O	O	Sim	Sim
14	Masc	10	ND	ND	TCE	A	A	Sim	Sim
15	Masc	11	50	4,5	TCE	A	A	Sim	Sim
16	Masc	12	35	2,9	AVC	A	A	Sim	Sim
17	Masc	23	60	2,6	TCE	A	O	Sim	Sim
18	Fem	8	31	3,9	Epilepsia	O	O	Sim	Sim
19	Masc	21	75	3,6	TCE	O	O	Sim	Sim
20	Masc	22	70	3,2	TCE	A	A	Sim	Sim
21	Masc	32	70	2,2	AVC	B	B	Sim	Sim
22	Masc	3	ND	ND	AVC	O	O	Sim	Sim
23	Masc	16	52	3,3	TCE	B	B	Sim	Sim
24	Fem	12	20	1,7	PCR em hemodiálise	A	A	Sim	Sim
25	Fem	3	10	3,3	TCE	O	O	Sim	Sim
26	Masc	46	65	1,4	AVC	A	A	Sim	Sim
27	Fem	47	70	1,5	AVC	O	O	Sim	Sim
28	Masc	4	25	6,3	AVC	A	A	Sim	Sim
29	Fem	12	ND	ND	TCE	A	A	Sim	Sim
30	Masc	23	80	3,5	Tumor cerebral	B	O	Não	Sim
31	Masc	14	55	3,9	TCE	O	O	Sim	Sim
32	Fem	13	35	2,7	AVC	O	O	Sim	Sim
33	Masc	41	ND	ND	AVC	A	A	Sim	Sim
34	Masc	15	70	4,7	TCE	A	A	Sim	Sim
35	Masc	3	16	5,3	TCE	A	A	Sim	Sim
36	Masc	6	22	3,7	TCE	O	O	Sim	Sim
37	Masc	2	9	4,5	TCE	A	A	Sim	Sim
38	Fem	7	30	4,3	AVC	O	O	Sim	Sim
39	Masc	2	12	6,0	AVC	A	A	Sim	Sim
40	Fem	1,75	10	5,7	Epilepsia	A	O	Não	Sim
41	Fem	8	23	2,9	Eletroplessão	A	O	Não	Sim
42	Masc	5	20	4,0	Eletroplessão	O	O	Sim	Sim
43	Fem	3	ND	ND	TCE	A	A	Sim	Sim
44	Masc	1	12	12,0	TCE	B	O	Não	Sim
45	Masc	5	17	3,4	TCE	B	O	Não	Sim

AVC: acidente vascular cerebral Fem: feminino Masc: masculino ND: não disponível
PCR: parada cardíaco-respiratória TCE: traumatismo crânio-encefálico

N Tx	Fígado reduzido	Tempo de isquemia (horas)	Tempo em lista (dias)
1	Não	10,70	26
2	Não	11,50	136
3	Não	12,00	72
4	Não	12,42	30
5	Sim	9,50	9
6	Sim	15,73	117
7	Sim	10,00	34
8	Sim	12,00	158
9	Sim	13,00	329
10	Sim	15,50	73
11	Não	9,67	303
12	Sim	8,00	5
13	Sim	12,15	331
14	Não	11,83	267
15	Não	8,33	54
16	Não	12,92	315
17	Sim	10,25	26
18	Não	10,25	70
19	Não	14,33	78
20	Sim	7,33	44
21	Não	9,50	216
22	Não	13,25	162
23	Não	6,25	128
24	Não	7,67	236
25	Não	10,92	352
26	Não	10,17	58
27	Sim	9,33	232
28	Não	9,50	46
29	Não	9,00	64
30	Não	6,17	868
31	Não	13,00	389
32	Não	11,00	369
33	Não	10,50	203
34	Sim	5,75	152
35	Não	9,17	30
36	Não	13,00	449
37	Não	12,58	96
38	Não	9,50	617
39	Não	9,75	2
40	Não	13,67	14
41	Não	10,70	99
42	Não	9,75	143
43	Não	13,17	34
44	Não	11,00	281
45	Não	6,92	167

===== ANEXO 2 =====

FICHA DE CANDIDATO

Nº: _____

Nome: _____ Prontuário: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: _____ Cor: _____

Naturalidade: _____ UF: _____

Mãe: _____

Pai: _____

Endereço: _____ Cidade: _____ UF: _____

Telefones:

• Residencial: _____

• Comercial: _____

• Recado: _____

Datas:

• Preenchimento da ficha: ____ / ____ / ____

• Início da avaliação: ____ / ____ / ____

• Fim da avaliação: ____ / ____ / ____

• Conclusão (**situação**): _____ (ativo, inativo, excluído, sem indicação)

• Reavaliações: ____ / ____ / ____

Diagnóstico: _____

Resumo do caso: _____

Tipagem Sangüínea: _____ CMV: _____ Veia Porta: _____

Data	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
UNOS														
Malatack														
Child-Pugh														
Fator V														

Problemas:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Indicações para o transplante:

- _____
- _____

Cirurgias abdominais prévias : sim não

- / / - Descrição: _____
- / / - Descrição: _____
- / / - Descrição: _____
- / / - Descrição: _____

Transfusão sanguínea: sim não

Data: ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___; ___/___/___;

Varizes esofágicas: sim não não avaliado

- / / - EGD: _____
- / / - EGD: _____
- / / - EGD: _____
- / / - EGD: _____

Hemorragia digestiva: sim não

- / / - Manejo: _____
- / / - Manejo: _____
- / / - Manejo: _____
- / / - Manejo: _____

Encefalopatia: sim não

- / - Grau: _____ Diag: _____ Manejo: _____
- / - Grau: _____ Diag: _____ Manejo: _____
- / - Grau: _____ Diag: _____ Manejo: _____
- / - Grau: _____ Diag: _____ Manejo: _____

Ascite: sim não

- / - Diag: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Manejo: _____

Peritonite: sim não

- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____

Infecções: sim não

- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____
- / - Diag: _____ Germe: _____ Manejo: _____

Outras doenças (ativas ou passadas):

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Doenças próprias da infância:

Sarampo: não sim: ___/___/___
 Varicela: não sim: ___/___/___
 Caxumba: não sim: ___/___/___
 Rubéola: não sim: ___/___/___
 Herpes: não sim: ___/___/___

Vacinas:

BCG: não sim: ___/___/___

DPT: 3 doses não sim: ___/___/___
 Reforços: não sim: ___/___/___
 não sim: ___/___/___

Sabin: 3 doses não sim: ___/___/___
 Reforços: não sim: ___/___/___
 não sim: ___/___/___

Sarampo: não sim: ___/___/___
MMR: não sim: ___/___/___

Haemophilus B: não sim: ___/___/___

Hepatite B: 1ª dose não sim: ___/___/___
 2ª dose não sim: ___/___/___
 3ª dose não sim: ___/___/___
 Reforço não sim: ___/___/___
 AntiHBs positivo não sim: ___/___/___

Pneumococos: não sim: ___/___/___

Hepatite A: 1ª dose não sim: ___/___/___
 2ª dose não sim: ___/___/___
 3ª dose não sim: ___/___/___

Varicela: não sim: ___/___/___

Influenza: não sim: ___/___/___

Medicamentos (nome, dose/kg/dia):

- _____
- _____
- _____

Tratamento para estrogiloidíase: não sim: ___/___/___ _____

Avaliação nutricional:

Data	Peso	perc	(<input type="checkbox"/>) não		(<input type="checkbox"/>) sim		PCT	perc	P/I	A/I	P/A
			Alt	perc	CMB	perc					
• / /											
• / /											
• / /											
• / /											

Obs: _____

Avaliação cirúrgica:() não () sim

• / /	- Resultado:	_____
• / /	- Resultado:	_____
• / /	- Resultado:	_____

Avaliação social:() não () sim

• / /	- Resultado:	_____
• / /	- Resultado:	_____
• / /	- Resultado:	_____
• / /	- Resultado:	_____

Obs: _____

Assinatura do consentimento:

() não () sim: ____/____/____**Avaliação cardiológica:**() não () sim

• / /	- Clínica:	_____
• / /	- ECG:	_____
• / /	- RX tórax:	_____
• / /	- Ecocárdio:	_____

Obs: _____

Avaliação pneumológica:() não () sim

• / /	- Clínica:	_____
• / /	- RX tórax:	_____
• / /	- Cintilo pulmonar:	_____
• / /	- Espirometria:	_____
• / /	- GA 21 %:	pH _____ pCO ₂ _____ HCO ₃ _____ CO ₂ _____ pO ₂ _____ SatO ₂ _____
• / /	- GA 100%:	pH _____ pCO ₂ _____ HCO ₃ _____ CO ₂ _____ pO ₂ _____ SatO ₂ _____
• / /	- Mantoux:	_____ mm = _____

Obs: _____

Avaliação neurológica:() não () sim

• / /	- Clínica:	_____
• / /	- EEG:	_____

Obs: _____

Avaliação psiquiátrica:() não () sim

Avaliação odontológica:() não () sim

-------	--	--

Outras avaliações:

•	_____
•	_____

Ecografia abdominal:

• / / :

• / / :

• / / :

• / / :

• / / :

Biópsia Hepática:

Data: ___ / ___ / ___ N° AP: _____

Descrição: _____

Diagnóstico: _____

Biópsia Hepática:

Data: ___ / ___ / ___ N° AP: _____

Descrição: _____

Diagnóstico: _____

Outros exames:

• / / -

• / / -

• / / -

• / / -

• / / -

===== ANEXO 3 =====

FICHA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

THI Nº: _____

Receptor

Data do THI: ____ / ____ / ____		Ficha Nº: _____	
Nome: _____		Prontuário: _____	
Idade: _____	Sexo: _____	Data Ativo: ____ / ____ / ____	Tempo em Lista: _____
Tipagem Sangüínea: _____		CMV: _____	
Diagnóstico: _____			
UNOS: _____	Malatack: _____	Child-Pugh: _____	Fator V: _____
Estado nutricional: () Bom () Desnutrido			
Escore Z: P/I: _____	A/I: _____	P/A: _____	Albumina: _____
Indicações: _____			
Transplante: () Eletivo () Urgência () Retransplante:			
<i>Avaliação pré-transplante imediata:</i>			
Data: ____ / ____ / ____	Peso: _____	Estatura: _____	SC: _____
<i>Clínica:</i> Estado geral: () Bom () Regular () Ruim			
Febre: _____	Ascite: _____	Edema: _____	Sangramento: _____
Outros: _____			
Medicamentos: _____			
Antibióticos: _____			
<i>Laboratorial:</i>			
Ht: _____	Hb: _____	LT: _____	Plaq: _____
VSG: _____	PCR: _____	TP: _____	INR: _____
TGO: _____	TGP: _____	BT: _____	BD: _____
Alb: _____	Na: _____	K: _____	Ca: _____
Fósf: _____	Gli: _____	Cl: _____	Ur: _____
Amilase: _____	Fibrinog: _____	CO ₂ : _____	Prot T: _____
Soroteca: ()		Tromboelastograma ()	
RX tórax: _____			
RX Seios da face: _____			
Hemocultura: _____			
Urocultura: _____			
Coprocultura: _____			
Swab orofaringe: _____			
<i>Medicamentos pré-THI:</i> (dose/intervalo)			
Cya oral: _____			
Cefotaxime: _____	Vancomicina: _____		
Outros ATB: _____			
Nistatina oral: _____	Desc intestinal: _____		

===== ANEXO 4 =====

FICHA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

THI Nº: _____

Doador

Nome: _____	Prontuário: _____
Idade: _____ Data Nasc: ____ / ____ / ____	Naturalidade: _____ Procedência: _____
Sexo: _____ Peso: _____	Estatura: _____ Peso: relação doador/receptor: _____
Tipagem Sangüínea: _____	Compatibilidade ABO: _____
Internação:	
Data: ____ / ____ / ____	Data MC: ____ / ____ / ____
Tempo UTI: _____	
Hospital de origem: _____	
Motivo da Internação: _____	
Causa mortis: _____	
Trauma abdominal: _____	Trauma torácico: _____
Hipovolemia: _____	
Hipotensão: _____	Hiponatremia: _____
DIC: _____	
PCR: _____	Febre: _____
Infecção: _____	
Hipoxemia: _____	
Outros: _____	
Medicamentos: _____	
Antibióticos: _____	
Dopamina: _____	DDAVP: _____
Condições clínicas: () Boa () Regular () Ruim () Inviável	
Exames:	
Ht: _____	Hb: _____
LT: _____	Plaq: _____
VSG: _____	PCR: _____
TP: _____	INR: _____
KTTT: _____	
Fator V: _____	
TGO: _____	TGP: _____
BT: _____	BD: _____
γGT: _____	
Fosf Alc: _____	
Alb: _____	Na: _____
K: _____	Ca: _____
Gli: _____	
Mg: _____	
Ur: _____	Cr: _____
CMV: _____	HBsAg: _____
AntiHBs: _____	AntiHBcIgG: _____
AntiHBcIgM: _____	
AntiHCV: _____	AntiHIV: _____
VDRL: _____	Lues: _____
Toxo: _____	
Chagas: _____	Outros: _____
Hemocultura: _____	
Urocultura: _____	
Gram bile: _____	Cultural bile: _____
Outras culturas: _____	
Cirurgia de retirada:	
Hospital: _____	Transporte: _____
Data: ____ / ____ / ____	Início: ____ : ____ horas
Perfusão: Início: ____ : ____ horas	Fim: ____ : ____ horas
Gelo: ____ : ____ horas	
Cirurgião: _____	
Aspecto macroscópico: _____	
Anatomia: _____	
Biópsia congelação: _____	
Outros órgãos: _____	
Outros: _____	
Bacia:	Início: ____ : ____ horas
Fim: ____ : ____ horas	Tempo: ____ : ____ horas
Volume de Belzer: _____ litros	
Fígado: () total () reduzido:	segmentos: _____
Anomalias vasculares: () não () sim: tipo de reconstrução: _____	
Outros: _____	

===== ANEXO 5 =====

FICHA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

THI Nº: _____

Cirurgia do Transplante**Identificação:**

Nome: _____ Prontuário: _____
 Data THI: ____ / ____ / ____ Início: ____ : ____ horas Fim: ____ : ____ horas Total: ____ : ____ horas
 Idade: Receptor: ____ Doador: ____ Grupo Sangüíneo: Receptor: ____ Doador: ____
 Peso: Receptor: ____ Doador: ____ Relação peso Doador / Receptor: ____
 Transplante: () Eletivo () Urgência () Retransplante: ____
 Diagnóstico: - pré-Tx: _____
 - pós-Tx: _____

Anestesia:

Início: ____ : ____ horas Fim: ____ : ____ horas Total: ____ : ____ horas
 Punção veia central: () Não () Sim: _____
 Dissecção veia periférica: () Não () Sim: _____
 Catéter de Swan-Ganz: () Não () Sim: _____

Hepatectomia:

Início: ____ : ____ horas Fim: ____ : ____ horas Total: ____ : ____ horas
 Antissepsia: _____

Tipo incisão:

Cirurgia abdominal prévia: () Não () Sim: _____ Data: ____ / ____ / ____
 Aderências peritoniais: () Não () Sim: _____
 Intercorrências cirúrgicas: () Perfuração de víscera: _____
 () Lesão de baço: _____
 () Abertura do diafragma: _____

Sangramento: Cell-saver: - Aspirado: _____ ml - Aproveitamento: _____ ml
 Reposição de hemoderivados: - Conc. hemácias: _____ / _____
 (nº unidades / volume em ml) - Plasma: _____ / _____
 - Plaquetas: _____ / _____
 - Crioprecipitado: _____ / _____

Tromboelastograma:**Aspecto macroscópico do fígado:**

Anatomia vascular: - VP: - Trombose: () Não () Sim: _____
 - Diâmetro: _____ cm
 - AH: - Trombose: () Não () Sim: _____
 - Diâmetro: _____ cm
 - Anomalias: () Não () Sim: _____

Fase Anepática:

Início: ____ : ____ horas Fim: ____ : ____ horas Total: ____ : ____ horas
 By-pass: () Não () Sim: Início ____ : ____ horas Fim: ____ : ____ horas Fluxo: _____
 Piggy-back: () Não () Sim: _____

FICHA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

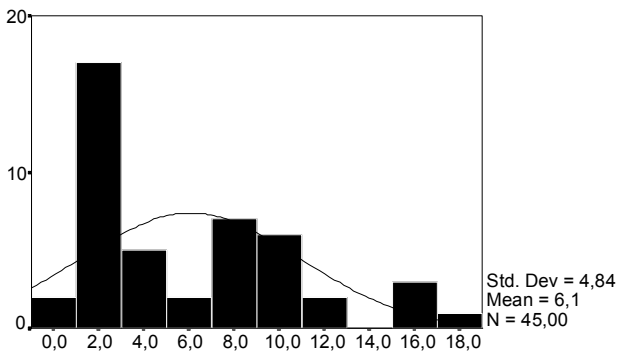
THI N°: _____

Cirurgia do Transplante (verso)

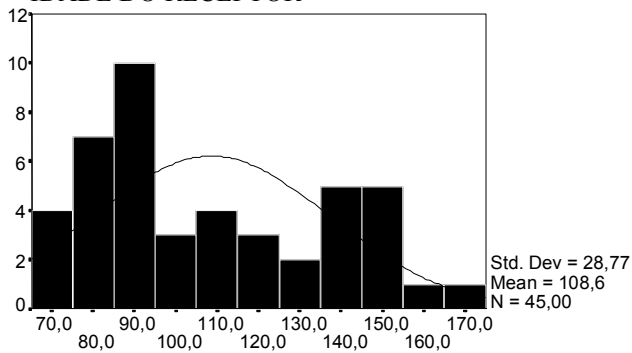
Implante:	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ : _____ horas
Enxerto: () Total () Reduzido: () SLE () LE () LD			
Hemostasia superfície cruenta: () Sutura () Surgicel () Tissucol () Argônio			
Anastomoses: venosas:			
VCI supra / VHE:	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
	Tipo de sutura: _____		Fio: _____
VCI Infra:	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
	Tipo de sutura: _____		Fio: _____
Veia Porta:	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
	Tipo de sutura: _____		Fio: _____
	Trombectomia: () Não () Sim: _____		
Anastomoses: arteriais:			
	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
	Tipo de sutura: _____		Fio: _____
Artérias acessórias: - doador: () Não () Sim: _____			
- receptor: () Não () Sim: _____			
Tipo de reconstrução: - doador: _____			
- doador/receptor: _____			
Anastomoses: biliar:			
	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
	Tipo de sutura: _____		Fio: _____
Tipo de reconstrução: () Colédoco-colédoco: _____			
() Colédoco-entero: _____			
	Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ minutos
Dreno biliar externo (Kehn): () Não () Sim: _____			
Stent interno: () Não () Sim: _____			
Reperfusão:			
Abertura clamps venosos: _____ : _____ horas			
Abertura clamps arteriais: _____ : _____ horas			
Lavagem pré-reperfusão: () Não () Sim: _____			
	Tipo de solução: _____	Volume: _____ ml	
Aspecto macroscópico pós-reperfusão: _____			
Biópsia hepática: () Não () Sim: _____			
Tempos:			
Perfusão (doador): _____ : _____ horas	/	/	
Colocação no gelo: _____ : _____ horas			
Retirada do gelo: _____ : _____ horas			
Bacia: dissecação: Início: _____ : _____ horas	Fim: _____ : _____ horas	Total: _____ : _____ horas	
Clamp ^{mtc} VCava: _____ : _____ horas	/	/	
Tempo isquemia: _____ : _____ horas			
Término cirurgia: _____ : _____ horas	/	/	

===== ANEXO 6 =====

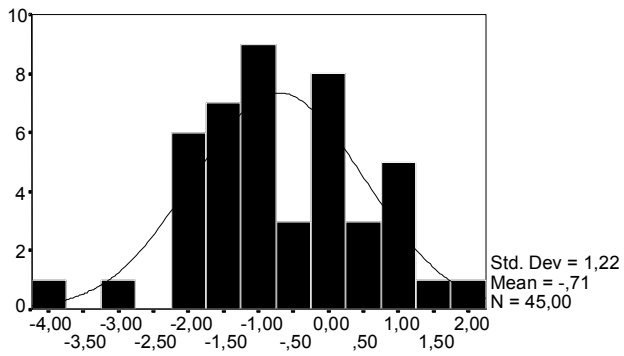
ANEXO 6



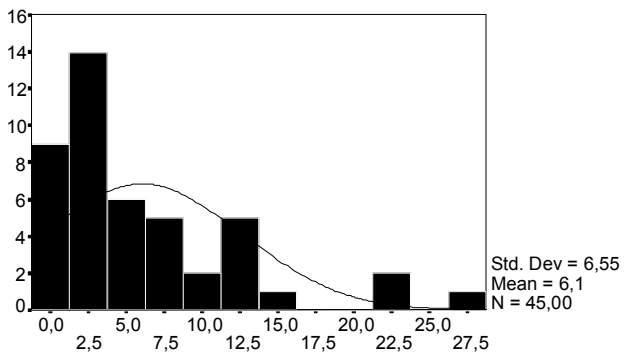
IDADE DO RECEPTOR



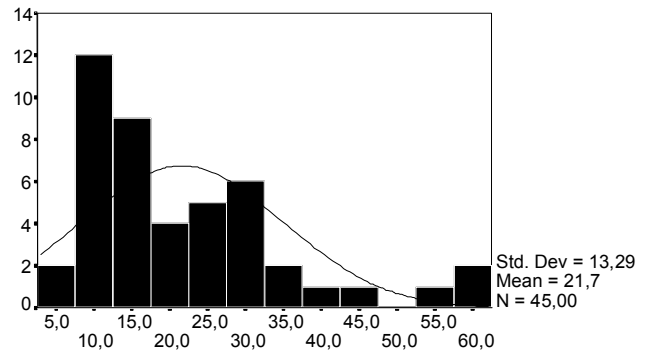
ESTATURA DO RECEPTOR



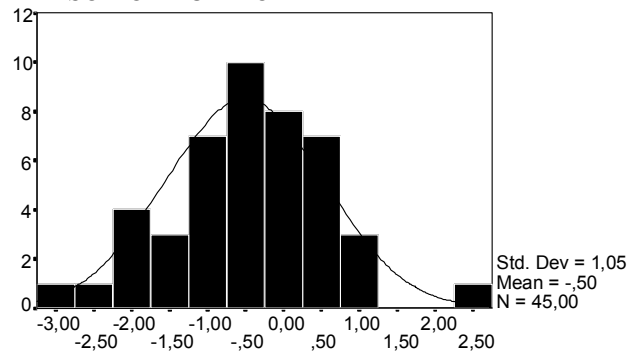
ESCORE Z ESTATURA PARA IDADE



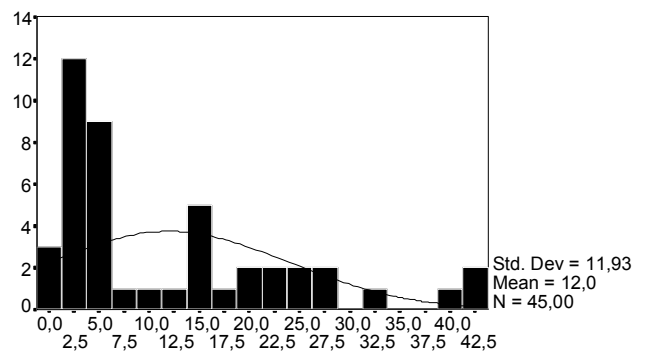
BILIRRUBINA NÃO CONJUGADA



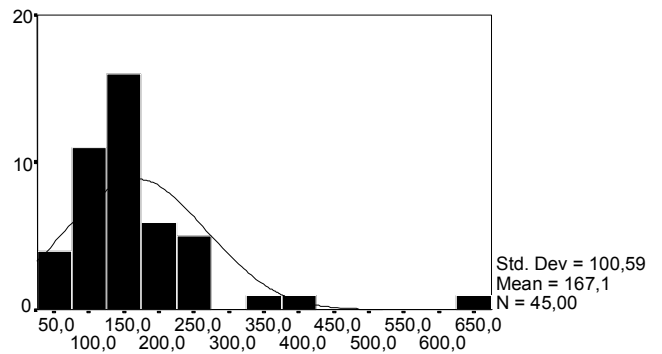
PESO DO RECEPTOR



ESCORE Z PESO PARA IDADE

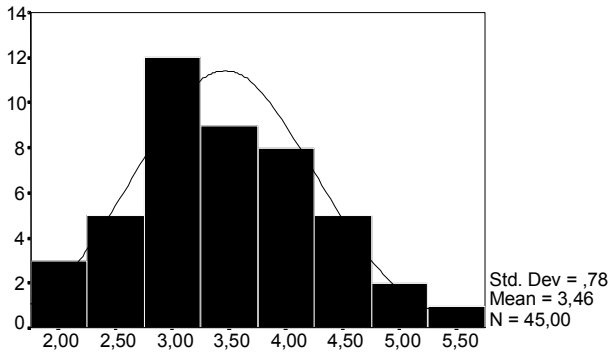


BILIRRUBINA TOTAL

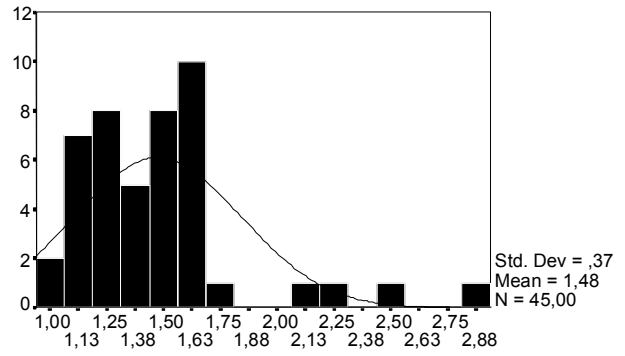


COLESTEROL

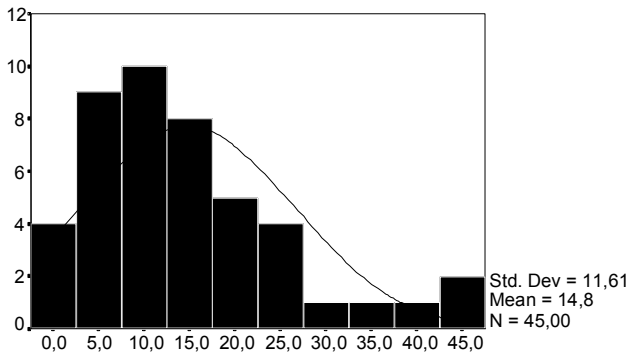
ANEXO 6



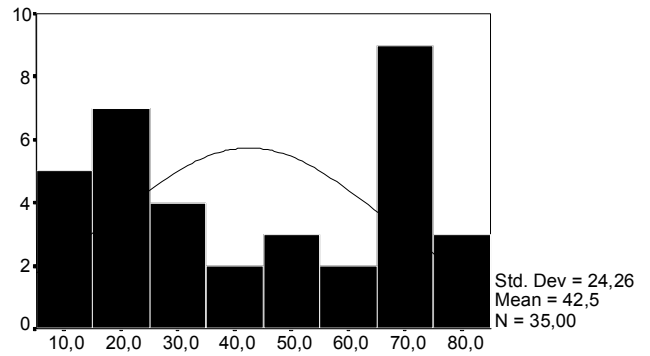
ALBUMINA



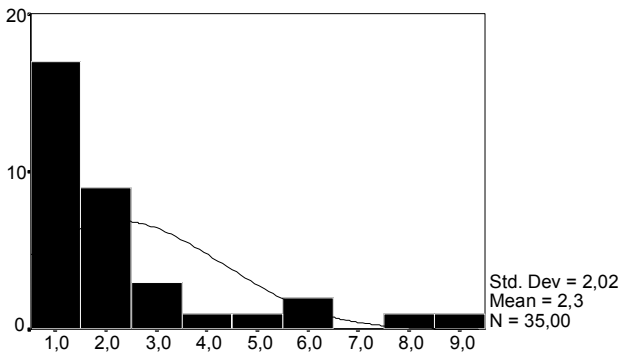
INR



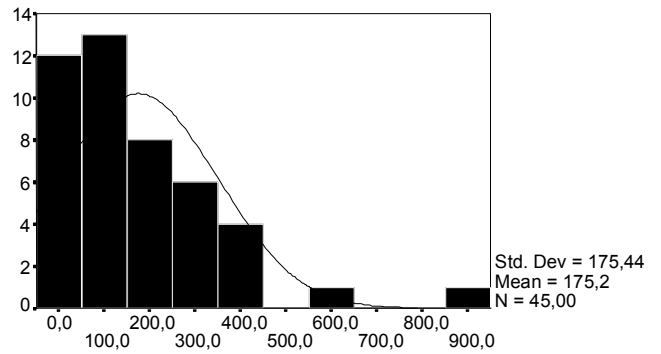
IDADE DO DOADOR



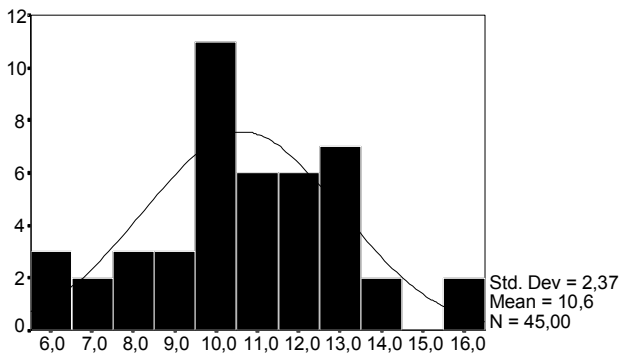
PESO DO DOADOR



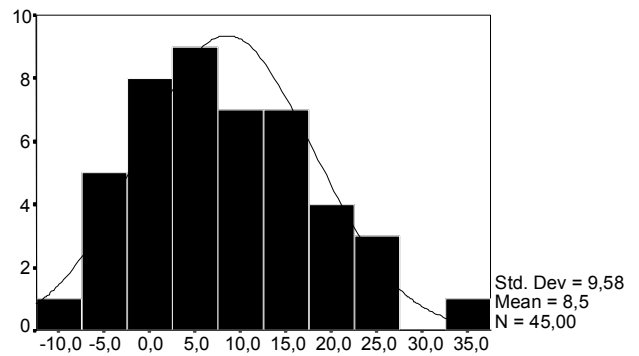
RAZÃO PESO DOADOR/RECEPTOR



TEMPO EM LISTA



TEMPO DE ISQUEMIA



PELD