



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JULIANA RAQUEL DA COSTA MACIEL**

***TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO COM  
ENXERTO DE DADOR VIVO - EXPERIÊNCIA DO  
CENTRO DE REFERÊNCIA EM PORTUGAL***  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PEDIÁTRICA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTORA MARIA FRANCELINA DE SOUSA CRUZ LOPES  
DR. EMANUEL SAN BENTO FURTADO**

**MARÇO 2013**

**Transplante Hepático Pediátrico com Enxerto de Dador Vivo**  
**Experiência do Centro de Referência em Portugal**

.....

**Juliana Raquel da Costa Maciel<sup>1</sup>**

**Orientadores:**

**Professora Doutora Maria Francelina de Sousa Cruz Lopes – Cirurgia Pediátrica do  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE**

**Dr. Emanuel San Bento Furtado - Coordenador da Unidade de Transplantação  
Hepática do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE**

**<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)**

**E-mail: [Julianamaciel@live.com](mailto:Julianamaciel@live.com)**

*“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado”.*

*Roberto Schinyashiki*

*Aos meus Pais*

*Aos meus irmãos*

*Ao Valter*

*Por terem acreditado e ajudado na concretização deste sonho.*

## **Resumo**

**Introdução:** Atualmente, o transplante hepático pediátrico é a terapêutica recomendada na doença hepática terminal, tendo o transplante hepático com enxerto de dador vivo surgido em resposta ao aumento da procura e da escassez de órgãos. O objetivo deste estudo é apresentar a experiência em transplante hepático de dador vivo do centro de referência português do transplante hepático em idade pediátrica.

**Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de coorte que abrangeu todas as crianças (n=24) submetidas a transplante de dador vivo efetuado no âmbito do programa de transplantação hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Hospital Pediátrico/Centro Hospitalar de Coimbra, entre Abril de 2001 e Fevereiro de 2009, e cujo período de estudo se estendeu até Dezembro de 2012. Colheram-se dados dos processos clínicos relativos a informação clínica e demográfica dos dadores e recetores, indicação para transplante hepático, cirurgias prévias, dados perioperatórios, imunossupressão e profilaxia antimicrobiana, complicações pós transplante, mortalidade e tempo de seguimento. Para apresentação dos resultados empregou-se o método de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida; percentagem para as variáveis categóricas; média  $\pm$  desvio padrão, mediana e percentis 25-75, limite máximo e limite mínimo para as variáveis quantitativas e gráficos boxplot para a representação da mediana e percentis 25-75.

**Resultados:** Entre 2001 e 2009 realizaram-se 24 transplantes de dador vivo correspondentes a 24.5% do total de transplantes hepáticos pediátricos efetuados no mesmo período. A idade média das crianças transplantadas foi de 5 anos, das quais 25% estavam no primeiro ano de vida. Das doenças hepáticas primárias que motivaram o transplante hepático, a

atrésia das vias biliares foi a causa mais frequente (38%). A frequência de complicações cirúrgicas foi de 71%, sendo que as complicações vasculares (44%) e as biliares (29%) foram as mais frequentes. A sobrevida após transplante hepático de dador vivo foi de 92% no 1º ano e de 87.5% aos 5 e 10 anos. Ocorreram 3 óbitos e 2 retransplantes hepáticos. Das crianças vivas com o enxerto original (N=20), 19 mantinham boa função global, sem previsão de transplante.

Conclusão: Os resultados obtidos no presente estudo foram coincidentes com outros estudos publicados. No entanto, ocorreu uma maior incidência de trombose da veia porta e estenose da veia cava, relativamente à literatura atual. Por outro lado o retransplante foi inferior ao publicado na literatura. O seguimento a longo prazo destes doentes, com o objetivo de evitar a perda tardia do enxerto e permitir uma boa qualidade de vida e um normal crescimento e desenvolvimento, dever-se-á manter e poderá justificar novos estudos.

**Palavras-chave:** Transplante Hepático, Dador vivo, Pediatria, Morbilidade, Mortalidade

## **Abstract**

**Introduction:** At the present time, pediatric liver transplant is the recommended therapy for terminal hepatic disease, and liver transplant utilizing living donor tissue graft – living donor liver transplantation – has emerged due to a low supply/demand ratio of organ donors. The present study seeks to describe the living donor liver transplantation experience at the reference Portuguese Centre for pediatric liver transplant.

**Methodology:** A retrospective cohort study was carried out including all children (n=24) having undergone a living donor liver transplant under the liver transplant program at the Coimbra University Hospitals- Pediatric Hospital/ Coimbra Hospital Centre from April 2001 to February 2009 with follow-up to December 2012. Clinical data was gathered from patient files, including pertinent clinical and demographic data pertaining to donors and recipients, liver transplant indication, surgical history, perioperative information, immunosuppression, antibiotic prophylaxis, post liver transplant complications, mortality and follow-up periods. Data was analyzed and presented using the Kaplan-Meier method for survival curves; percentages for variable categories; average  $\pm$  standard deviation, median and 25-75<sup>th</sup> percentiles, maximum and minimum limits for quantitative variables and boxplot graphs for median and 25-75<sup>th</sup> percentile representation.

**Results:** From 2001 to 2009, 24 living donor liver transplant procedures were carried out, representing 24.5% of all pediatric liver transplants during the same period. The average age was 5 years, of which 25% were in the first year of life. With respect to primary hepatic illness indicating liver transplant, biliary atresia was the most frequent cause (38%). Surgical complications occurred in 71% of cases, with vascular (44%) and biliary complications (29%) being the most common types. Post living donor liver transplant survival was 92% in the first

year, 87.5% at 5 and 10 years. Three children died and two underwent liver retransplantation. Of living patients with the original tissue grafts (20), 19 maintained positive overall organ function, with no foreseeable need for transplant.

**Conclusion:** The results of the present study coincided with those of other published studies. However, a higher incidence of portal vein thrombosis and vena cava stenosis was found when compared with current literature. With respect to retransplantation, the number was inferior to that found in other studies. Long-term follow-up of these patients, with the goal of preventing a late graft loss, and promoting quality of life as well as normal growth and development, should be maintained and may justify further studies.

**Key Words:** Liver Transplant, Living Donor, Pediatrics, Morbidity, Mortality

## **Índice**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Definições .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Estatística .....</b>	<b>13</b>
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Morbidade e Mortalidade Operatórias .....</b>	<b>19</b>
3.1.1. Complicações gerais .....	19
3.1.2. Complicações cirúrgicas .....	19
3.1.3. Causas de Óbito .....	23
3.1.4. Retransplante hepático .....	23
3.1.5. Tempos de Seguimento .....	24
3.1.6. Sobrevida das crianças transplantadas .....	24
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Nº de casos ano e distribuição do transplante hepático de dador vivo .....	<b>14</b>
<b>Figura 2.</b> Gráfico boxplot da idade do recetor à data do transplante hepático, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75. ....	<b>16</b>
<b>Figura 3.</b> Gráfico boxplot do peso do recetor à data do transplante hepático, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75. ....	<b>16</b>
<b>Figura 4.</b> Gráfico boxplot da relação peso do enxerto/peso do recetor, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75. ....	<b>17</b>
<b>Figura 5.</b> Função de sobrevivência (Kaplan-Meier) de crianças submetidas a transplante hepático de dador vivo entre 2001 e 2009 e com seguimento até 31-12-2012. ....	<b>24</b>
<b>Figura 6.</b> Função de sobrevivência do enxerto obtida pelo método de Kaplan-Meier de crianças submetidas a transplante hepático de dador vivo entre 2001 e 2009 e com seguimento até 31-12-2012. ....	<b>25</b>

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Características dos dadores.....	<b>14</b>
<b>Tabela 2.</b> Características dos recetores.....	<b>15</b>
<b>Tabela 3.</b> Variáveis intraoperatórias.....	<b>18</b>
<b>Tabela 4.</b> Evolução nas 24 crianças após THDV .....	<b>19</b>
<b>Tabela 5.</b> Número total de complicações cirúrgicas após THDV .....	<b>20</b>
<b>Tabela 6.</b> Evolução individual após THDV nas 24 crianças desta série .....	<b>22</b>

### ***Abreviaturas e siglas***

<b>A-</b> Anos após transplante	<b>Min- Máx-</b> Mínimo-Máximo
<b>AVB-</b> Atrésia das Vias Biliares	<b>M-</b> Meses após transplante
<b>D-</b> Dias após transplante	<b>PC-</b> Percentil
<b>DCE-</b> Disfunção crónica do enxerto	<b>PerfI-</b> Perfuração Intestinal
<b>DP-</b> Desvio Padrão	<b>PNF-</b> <i>Primary Nonfunction</i>
<b>DV-</b> Dador Vivo	<b>QC-</b> Quisto colédoco
<b>EstP-</b> Estenose da veia Porta	<b>ReTH-</b> Retransplante
<b>EstVB-</b> Estenose da Via Biliar	<b>SASS-</b> <i>Splenic artery steal syndrome</i>
<b>EstVCI-</b> Estenose da Veia Cava Inferior	<b>TEP-</b> Tromboembolia Pulmonar
<b>F.up-</b> <i>Follow-up</i>	<b>TH-</b> Transplante Hepático
<b>FHA-</b> Falência Hepática Aguda	<b>THDV-</b> Transplante Hepático de Dador Vivo
<b>FistVB-</b> Fístula Vias Biliares	<b>THP-</b> Transplante Hepático Pediátrico
<b>Glic1A-</b> Glicogenose 1A	<b>TrombAH-</b> Trombose da artéria Hepática
<b>Hemorr-</b> Hemorragia	<b>TrombP-</b> Trombose da veia Porta
<b>IdA-</b> Idade em Anos	<b>VB-Sent-</b> <i>Sent</i> das vias Biliares
<b>INR-</b> Índice Internacional Normalizado	<b><math>\alpha</math>1-AT-</b> Deficiência $\alpha$ 1-antitripsina
<b>LacD-</b> Laceração do Diafragma	

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático pediátrico é hoje a terapêutica recomendada na doença hepática terminal, devendo ser considerado em qualquer criança cuja esperança de vida seja inferior a um ano<sup>1,2</sup>.

A escassez de órgãos de dador cadáver face ao aumento de doentes com indicação para transplante hepático (TH) levou ao desenvolvimento do transplante hepático com enxerto de dador vivo (THDV). A técnica cirúrgica compreende 3 fases: 1) colheita do enxerto do dador vivo, habitualmente o segmento hepático lateral esquerdo, 2) trabalho de preparação do enxerto, 3) hepatectomia total do recetor com preservação da veia cava inferior íntegra in loco (técnica *piggy-back*)<sup>1</sup> e implante do enxerto doado através de reconstrução por hepático ou coledocojejunostomia. O dador, indivíduo saudável e maior de idade, deverá ter compatibilidade ABO com o recetor e relação de parentesco até 3º grau<sup>1</sup>.

O THDV relativamente ao TH de dador cadáver apresenta as seguintes vantagens: TH planeado e eletivo, enxerto viável de dador saudável e diminuição do tempo de isquemia fria<sup>3</sup>. A principal desvantagem é o risco de morbilidade (< 0,5%) ou mortalidade do dador, cuja incidência ronda 0,2-0,5%<sup>3-5</sup>. Por outro lado, não respeita o princípio médico de *primum non nocere*, visto que submete um indivíduo saudável a uma cirurgia major, com os seus riscos. A discussão ética deverá considerar vários fatores, nomeadamente, as hipóteses terapêuticas para a criança, o risco para o dador e a livre escolha do dador.

A atresia das vias biliares (AVB), a doença hepática crónica mais comum na criança, é a responsável por 43% dos TH em idade pediátrica<sup>6</sup>. As doenças metabólicas, nomeadamente a deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina, a doença de Wilson, a tirosinémia e a fibrose cística

representam 13% dos TH<sup>6,7</sup>. A insuficiência hepática aguda e as neoplasias hepáticas correspondem respetivamente a 11% e 4% das indicações para TH<sup>7</sup>.

São contraindicações absolutas para TH: a doença neoplásica extra-hepática, a sépsis e a doença extra-hepática incurável<sup>2</sup>.

As complicações pós-operatórias precoces, que ocorrem na primeira semana, incluem: (1) *primary non function (PNF)*, com incidência de 5 a 10% e necessidade de retransplantação imediata<sup>1</sup>; (2) trombose da artéria hepática em 5 a 30% dos TH<sup>6</sup>; (3) complicações biliares, fugas ou estenoses, com uma incidência de 20% a 40%<sup>1,6</sup>; (4) trombose da veia porta, observada em 5% a 10% dos TH<sup>1,6</sup> e (5) infeção, sendo 39% de etiologia bacteriana e 9,8% fúngica<sup>1</sup>.

Entre as complicações tardias, após três semanas de pós-operatório, incluem-se: (1) a rejeição aguda de enxerto, de maior incidência no primeiro ano, sendo que 18,5% das crianças sofrem mais do que um episódio de rejeição<sup>1,7</sup>, (2) rejeição crónica, que ocorre em 3 a 8% dos TH<sup>1</sup>, (3) efeitos secundários da imunossupressão, (4) infeções virais e (5) síndrome linfoproliferativo.

O primeiro THDV foi realizado pela equipa do Professor Raia<sup>6</sup> em 1987, mas só em 1989 foi bem-sucedido por Russel Strong<sup>6</sup>. A descoberta da terapêutica imunossupressora em 1978 e a evolução das técnicas cirúrgicas e anestésicas associadas à experiência cirúrgica, contribuíram para o aumento da sobrevivência destes doentes. Atualmente, em alguns centros de referência, a sobrevivência após TH é superior a 90%<sup>2,5,6,8,9</sup> no primeiro ano e de 82% a 84% no 5º ano após o transplante<sup>7</sup>.

Em Portugal, o primeiro TH pediátrico foi realizado na Unidade de Transplantação do Hospital da Universidade de Coimbra (H.U.C), no ano de 1994, pelo Professor Doutor Linhares Furtado e sua equipa, que em Abril de 2001 levaram a cabo o primeiro THDV pediátrico no nosso país.

Este estudo pretende apresentar a experiência do centro de referência para o THDV pediátrico em Portugal, tendo como objetivo principal a análise da morbidade e mortalidade de causa cirúrgica.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo retrospectivo de coorte que abrangeu todas as crianças submetidas a transplante hepático de dador vivo efetuado no âmbito do programa de transplantação hepática “Hospitais da Universidade de Coimbra-Hospital Pediátrico/Centro Hospitalar de Coimbra”, atualmente “Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra”, que vigora desde Janeiro de 1994. O período de estudo estendeu-se até Dezembro de 2012 e incluiu as 24 crianças com THDV realizado entre Abril de 2001 e Fevereiro de 2009. Foram excluídos do estudo os transplantes hepáticos com enxerto proveniente de cadáver e os retransplantes.

Partindo dos registos do processo clínico, foram construídas bases de dados em Excel® 2010 e em SPSS com informação clínica e demográfica referente a dadores e recetores. Relativamente a estes últimos, as bases também incluíram informação específica, designadamente indicação para transplante hepático, procedimentos cirúrgicos prévios, dados perioperatórios, imunossupressão e profilaxia antimicrobiana, morbidade, mortalidade e tempo de seguimento.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, respeitando ao longo do seu percurso as recomendações de confidencialidade médica.

## **2.1. Definições**

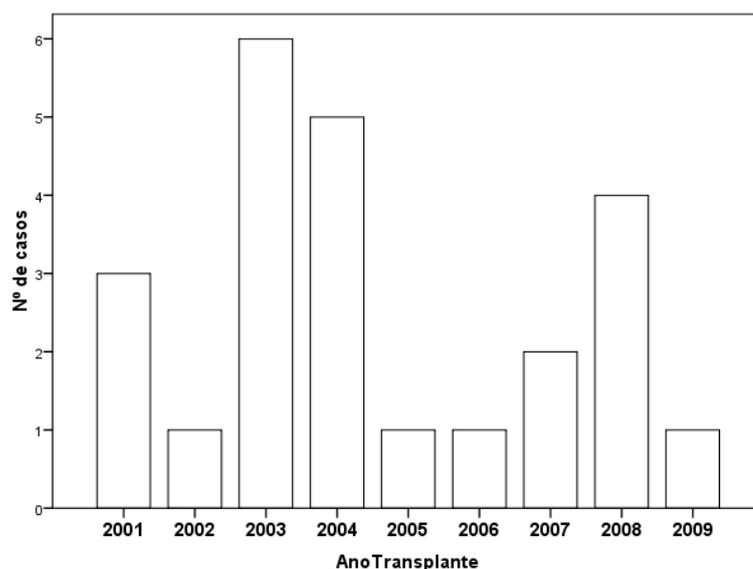
O tempo de isquemia fria foi definido como o tempo decorrido desde que o enxerto foi arrefecido com a solução de preservação até à primeira reperfusão vascular. O cálculo do tempo de isquemia quente iniciou-se após o anterior terminando com a segunda reperfusão vascular.

## **2.2. Estatística**

Foi utilizado o software SPSS versão 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) na análise estatística descritiva. Empregou-se o método de Kaplan-Meier para construção de curvas de sobrevida. As variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos (percentagem). As variáveis quantitativas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP), mediana e percentis 25-75, limite máximo e limite mínimo. Os gráficos boxplot representam a mediana e percentis 25-75.

## **3. RESULTADOS**

Entre 2001 e 2009 realizaram-se 24 transplantes hepáticos pediátricos com enxerto de dador vivo, correspondentes a 24.5% do total de transplantes hepáticos pediátricos efetuados no mesmo período (24 THDV em 98 TH). A grande maioria dos THDV foram efetuados em 2003, 2004 e 2008 como se pode observar na Figura 1.



**Figura 1.** Nº de casos / ano do transplante hepático de dador vivo

Nas Tabelas 1 e 2 apresentam-se, respetivamente, as características pré-operatórias dos dadores e dos recetores.

**Tabela 1.** Características dos dadores

Característica	N (%)	Média±DP [Mín-Máx]	Mediana [Pc25-Pc75]
<b>Dador, N=24</b>			
Mãe	17 (71)		
Pai	7 (29)		
Raça caucasiana	24 (100)		
Idade, anos		32±6 [19-47]	37 [29-36]

DP (Desvio Padrão); Min.-Máx. (Mínimo-Máximo); Pc (Percentil); FHA (falência hepática aguda)

A doação foi parental em todos os casos, sendo a mãe a dadora predominante (17/24 casos). Todos os dadores eram de raça caucasiana, sendo um deles de etnia cigana. A idade média foi 32 anos, sendo de referir uma dadora muito jovem com 19 anos.

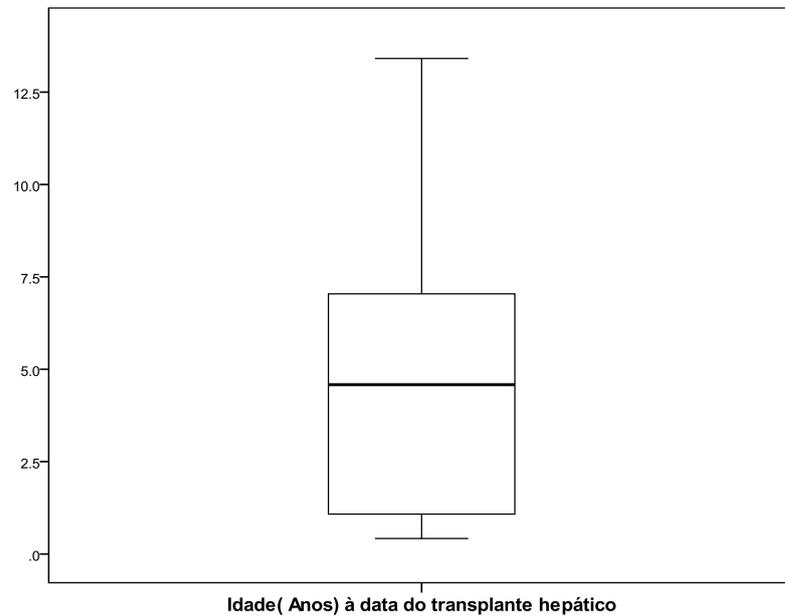
**Tabela 2.** Características dos recetores

<b>Característica</b>	<b>N (%)</b>	<b>Média±DP[Min-Máx]</b>	<b>Mediana [Pc25-Pc75]</b>
<b>Recetor, N=24</b>			
<b>Indicações, N=24</b>			
AVB	9 (37,5)		
Défice $\alpha$ -1-antitripsina	7 (29)		
Cirroze criptogénica	2 (8)		
Cirroze ligada ao cobre	1 (4)		
Hepatoblastoma tipo fetal	1 (4)		
Hepatocarcinoma multifocal	1 (4)		
Quisto do colédoco	1 (4)		
Glicogenose tipo I	1 (4)		
FHA (Budd-Chiari)	1 (4)		
<b>Cirurgia abdominal prévia</b>	13 (54)		
<b>Sexo</b>			
Masculino	12 (50)		
Feminino	12 (50)		
Raça caucasiana	24 (100)		
Idade, anos		5±4 [0,42 - 13,41]	4,6 [1-7]
Peso, Kg		20±15 [4,8-71]	17,8 [9-25]
<b>Grupo sanguíneo</b>			
A Rh+	12 (50)		
O Rh+	8 (33)		
A Rh-	2 (8)		
O Rh-	2 (8)		
Transplante isogrupal	22 (92)		
Transplante com grupo compatível	2 (8)		
<b>Fígado implantado, n=24</b>			
Secção lateral esquerda	19 (79)		
Fígado esquerdo	3 (12,5)		
Fígado direito	2 (8)		
<b>Relação peso do enxerto/peso corporal</b>		2±1,6 [0,9-7,5]	1,5 [1-3]

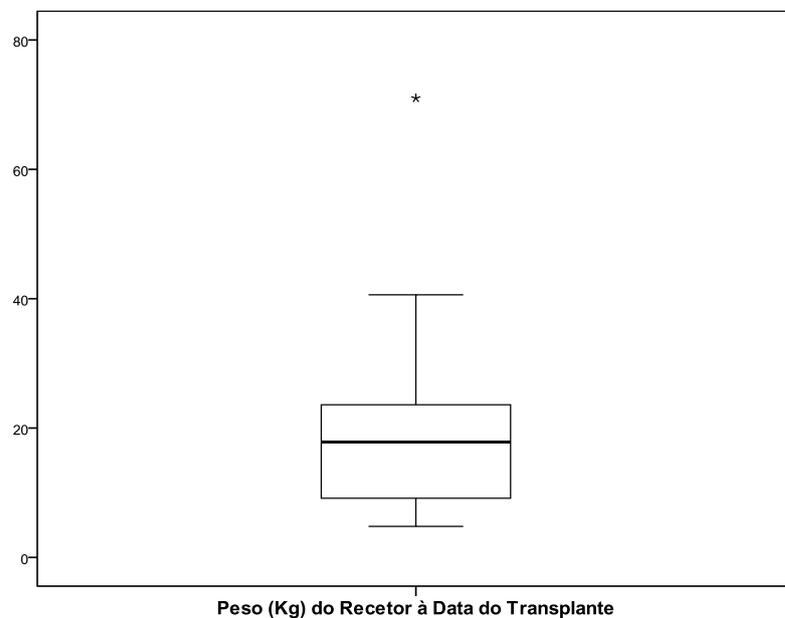
Min.-Máx.(Mínimo-Máximo); Pc (Percentil); AVB (atrésia vias biliares) FHA= falência hepática aguda

As crianças transplantadas eram de raça caucasiana sem predomínio de sexo. À data do TH a média de idade dos recetores foi de 5 anos variando de 5 meses a 13 anos e o peso

médio foi de 20 kg variando de 4,8 kg a 71 kg (Figuras 2 e 3). De referir que 33 % das crianças pesavam menos de 10 Kg e 25% estavam no primeiro ano de vida.



**Figura 2.** Gráfico boxplot da idade do recetor à data do transplante hepático, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75

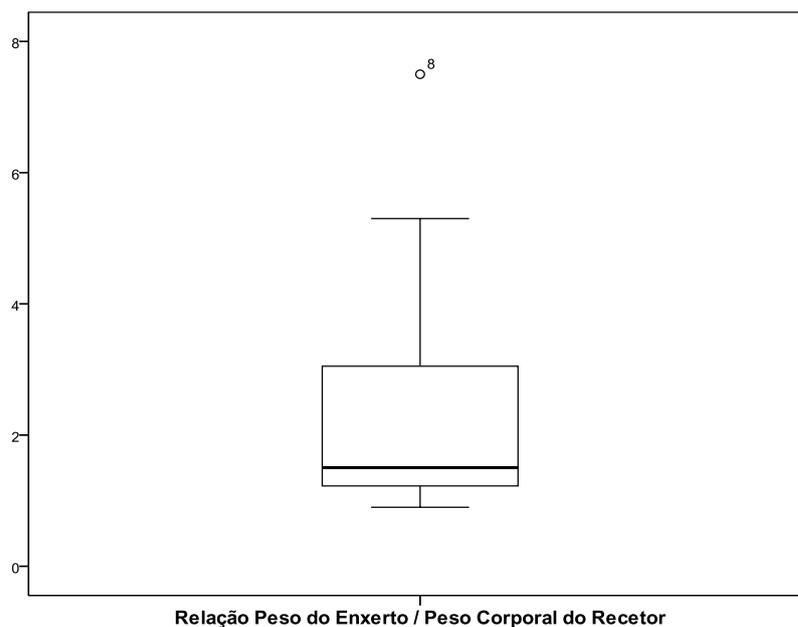


**Figura 3.** Gráfico boxplot do peso do recetor à data do transplante hepático, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75

Das doenças hepáticas primárias que motivaram o THDV, a atresia das vias biliares foi a principal responsável (38%), seguida da deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina (29%). As indicações restantes incluíram uma miscelânea de patologias apresentada na Tabela 2.

Das crianças transplantadas, 13 (54%) tinham sido sujeitas a cirurgia abdominal prévia ao TH: 9 com cirurgia de Kasai, 1 com anastomose biliodigestiva, 2 com hepatectomia direita por doença oncológica e 1 com apendicectomia por apendicite aguda.

O enxerto doado proveio do fígado esquerdo em todos os casos, exceto em duas crianças em que foi implantado o fígado direito (Tabela 2). A mediana da relação entre o peso do enxerto e o peso corporal da criança transplantada foi 1,5 (Figura 4).



**Figura 4.** Gráfico boxplot da relação peso do enxerto/peso do recetor, estando representadas a mediana e os percentis 25 e 75

A transplantação foi isogrupal em 92% dos casos e compatível em 8%.

No dador a operação consistiu na colheita dos segmentos hepáticos a utilizar como enxerto e foi realizada separando a secção lateral esquerda (segmentos 2 e 3 de Couinaud) em

79% dos casos, o fígado esquerdo (2 a 4) em 12,5 % ou o fígado direito em 8%. No recetor, a primeira fase da operação consistiu na hepatectomia total do fígado nativo com preservação da veia cava inferior quando existente. Verificou-se ausência desta última em 1 caso. O implante do enxerto foi realizado utilizando a técnica *piggy-back*: iniciou-se a transplantação pela anastomose das veias hepáticas do dador e do recetor em término-lateral, seguiu-se a anastomose e reperfusão portal, a anastomose arterial hepática e, por último, a anastomose hepaticojejunal com ansa em Y de Roux.

A Tabela 3 apresenta as variáveis intraoperatórias. A média do tempo de isquemia fria foi de 97 minutos e a do tempo de isquemia quente foi de 69 minutos. A cirurgia demorou em média 9 horas e o tempo total de trabalho anestésico durou em média 11 horas.

**Tabela 3.** Variáveis intra-operatórias

Característica	Média±DP [Mín.Máx.]	Mediana [Pc25-Pc75]
Tempo Isquemia Fria, min	97±61 [19-263]	93 [48-140]
Tempo Isquemia Quente, min	69±29[25-125]	64 [50-90]
Duração da Cirurgia, h	9±2[5-16]	9 [7,5-10,3]
Tempo Total de Anestesia, h	11,2±2,4 [6-12]	11,5 [9,5-12]

Min.Máx. (Mínimo-Máximo); Pc (Percentil); min (minutos); h (horas)

Após a intervenção as crianças foram admitidas na Unidade de Cuidados Intensivos específica do Hospital da Universidade de Coimbra e, logo que hemodinamicamente estáveis, foram transferidas para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico de Coimbra. A média de dias de internamento em cuidados intensivos foi de 6±2,7.

A imunossupressão e profilaxia antimicrobiana foram realizadas nas 24 crianças. A imunossupressão básica incluiu metilprednisolona, tacrolimus (ou ciclosporina) e azatioprina. A profilaxia antimicrobiana incluiu ceftazidima e teicoplanina e foi pontualmente adaptada às condições pré-operatórias do doente.

### **3.1. Morbidade e Mortalidade Operatórias**

#### **3.1.1. Complicações gerais**

A frequência de complicações de qualquer tipo (de função, cirúrgicas ou por progressão do tumor primário), em qualquer momento do seguimento até ao final do estudo foi de 79% (19 de 24 crianças) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Evolução nas 24 crianças após Transplante de Dador Vivo

<b>Resultados</b>	<b>Crianças - N (%)</b>
Complicações cirúrgicas do TH	16 (67)
Complicações cirúrgicas da patologia primária	1 (4)
Morte	3 (12,5)
Retransplante	2 (8)
Complicações de qualquer tipo	19 (79)

TH=Transplante hepático

#### **3.1.2. Complicações cirúrgicas**

Como se pode ver na Tabela 4, das 19 crianças, 16 (67%) tiveram complicações cirúrgicas do TH e 1 (4%) complicações cirúrgicas inerentes à sua patologia primária. As 17

(71%) crianças tiveram um total de 34 complicações cirúrgicas (até cinco) após o TH (Tabela 5) as quais, por sua vez, originaram uma ou várias intervenções para a sua correção (Tabela 6).

As complicações mais frequentes no pós-operatório das crianças transplantadas foram as vasculares e biliares (Tabela 5).

**Tabela 5.** Número total de complicações cirúrgicas após Transplante de Dador Vivo

<b>Tipo de complicação</b>	<b>N (%)</b>
Hemorragia	2
Perfuração intestinal	2
Laceração do diafragma	1
Derrame pleural	1
Tromboembolia pulmonar	1
<i>Primary nonfunction</i>	1
Vasculares:	
Trombose da artéria hepática	4
<i>Splenic artery steal syndrome</i>	2
Oclusão da veia porta	5
Oclusão da veia cava	4
Total	15 (44)
Biliares:	
Fístula	4
Estenose	6
Total	10 (29)
Metastização tumoral	1
Total	34

As complicações intraoperatórias incluíram: laceração do diafragma (1), tromboembolia pulmonar (1) e derrame pleural (1).

Duas crianças com hemorragia foram sujeitas a reintervenção no pós-operatório imediato para hemostase cirúrgica/drenagem do sangue da cavidade peritoneal ou colocação de prótese da parede abdominal.

No pós-operatório imediato um dos fígados transplantados não funcionou tendo ocorrido a morte ao 3º dia por falência multi-órgão (referido adiante nos óbitos).

Treze crianças apresentaram 15 complicações vasculares. Estas incluíram trombose da artéria hepática (n=4), *Splenic artery steal syndrome* (n=2), oclusão da veia porta (n=5) e oclusão da veia cava (n=4). As complicações da artéria hepática determinaram operação urgente e anticoagulação. A oclusão da veia porta ocorreu no primeiro ano de pós-operatório em 3 de 5 casos (2 por trombose e 1 por estenose posicional). A oclusão da veia cava inferior ocorreu no primeiro ano após o TH em 2 de 4 casos.

Dez crianças apresentaram complicações biliares: fístula (n=4) e estenose (n=6). Das 6 estenoses, 3 foram precedidas de trombose da artéria hepática.

**Tabela 6.** Evolução individual após Transplante de Dador Vivo das 24 crianças desta série

Caso	Id.A.TH	Patologia	Evolução	F.up Anos	Estado Atual
1	6	Tumor	-	11	Bem
2	11	Tumor	Metástases D27	-	Morte (9M pós TH)
3	5	$\alpha$ 1-AT	EstP (2,9A); EstVCI (3,9A)	11	DCE
4	6	$\alpha$ 1-AT	-	10	Bem
5	4	$\alpha$ 1-AT	-	9	Bem
6	4	Cirr.	TrombP (D1)	9	Bem
7	1	AVB	EstVCI (2,75A); ReTH (3,25A)	-	Morte (no ReTH)
8	1	AVB	FistVB (D2); TrombAH (D4); EstVB (0,83M; 3,66M)	9	Sequelas VB-Stent
9	4	Cirrose	TEP (D0); EstP (D5); EstVCI (3M; 1,17A)	9	Bem
10	8	$\alpha$ 1-AT	TrombAH (D0); EstVB (0,66M; 5A); ReTH (7A)	9	Bem
11	<1	AVB	Derrame Pleural (D0)	8	Bem
12	1	QC	EstVB (1,08A); EstP (3,58A)	8	Bem
13	12	$\alpha$ 1-AT	SASS (D2)	8	Bem
14	9	Cirrose	LacD (intra-op); SASS (D5)	8	Bem
15	13	Cirrose	EstVCI (D8); EstVB (3A)	8	Bem
16	7	AVB	PNF (D3)	-	Morte (D3)
17	6	$\alpha$ 1-AT	FistVB (D9)	6	Bem
18	<1	$\alpha$ 1-AT	Hemorr (D2); TrombAH (D5); PerfI (D15,18,28,33,51)	5	Bem
19	1	AVB	-	5	Bem
20	<1	AVB	Hemorr (D3); PerfI (D11); FistVB (D17); TrombP (D24); EstVB (8M)	4	Bem
21	<1	AVB	-	4	Bem
22	5	Glic1A	TrombAH (intra-operatório); EstVB (7M; 1,58A)	4	Bem
23	1	AVB	-	4	Bem
24	4	AVB	FistVB (D18,29,45,73)	3	Bem

A (anos após transplante); AVB (atrésia das vias biliares); D (dias após transplante); DCE (disfunção crónica do enxerto); EstP (estenose da veia porta); EstVB (estenose da via biliar); EstVCI (estenose da veia cava inferior); F.Up (follow-up); FistVB (fístula da via biliar); Glic1A (glicogenose 1A); Hemorr (hemorragia); Id.A (idade em anos); LacD (laceração do diafragma); M (meses após transplante); PerfI (perfuração intestinal); PNF (Primary nonfunction); QC (quisto do colédoco); ReTH (retransplante hepático); SASS (Splenic artery steal syndrome); TEP (tromboembolia pulmonar); TH (transplante hepático); TrombAH (trombose da artéria hepática); TrombP (trombose da veia porta); VB-Stent (Stent das vias biliares);  $\alpha$ 1-AT (deficiência em  $\alpha$ 1 antitripsina)

### 3.1.3. Causas de Óbito

A informação referente às três mortes do estudo pode ser consultada na Tabela 6:

- *Caso n° 2*: criança do sexo feminino com hepatocarcinoma multifocal faleceu 9 meses depois do TH por evolução da doença oncológica (metastatização pulmonar).

- *Caso n° 7*: criança do sexo masculino com cirurgia de Kasai aos 87 dias de vida por atresia das vias biliares, transplantada aos 17 meses de idade, evoluiu com disfunção crónica do enxerto: entre o 6° e o 9° mês após TH a disfunção foi atribuída a provável infeção vírica; no 2° ano após TH foi diagnosticada estenose infra-auricular da veia cava inferior que foi tratada por angioplastia. A morte ocorreu durante o retransplante realizado 3 anos e 6 meses após o THDV.

- *Caso n° 16*: criança do sexo feminino com cirurgia de Kasai aos 49 dias de vida por atresia das vias biliares, transplantada aos 7 anos de idade, morreu no 3° dia de pós-operatório por *primary non function*.

### 3.1.4. Retransplante hepático

Duas crianças foram retransplantadas tendo recebido enxerto de cadáver no retransplante (Tabela 6):

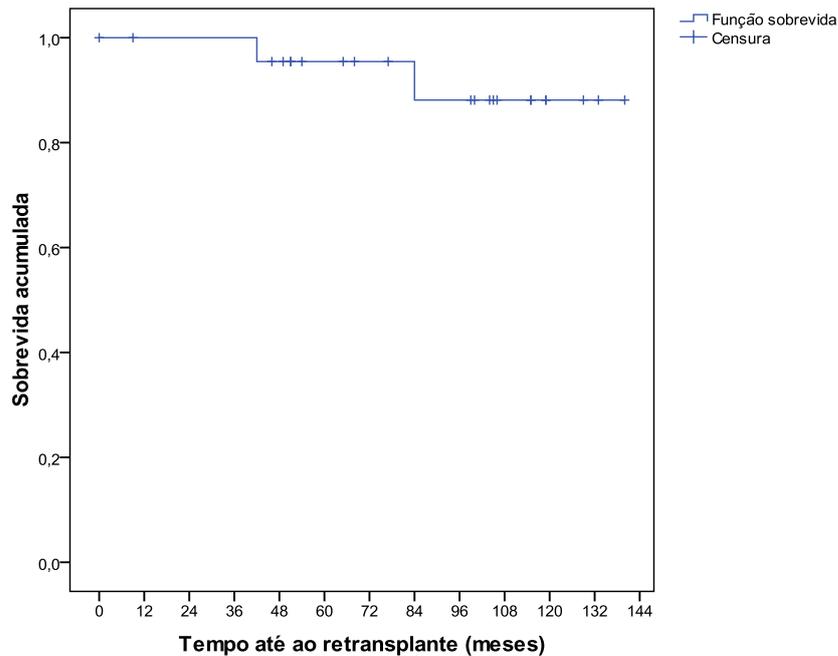
- *Caso 7*: criança já referida nos óbitos.

- *Caso 10*: criança do sexo feminino, com deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina, foi submetida a THDV aos 8 A e 11 M de idade. No pós-operatório imediato verificou-se trombose da artéria hepática que repermeabilizou sob terapêutica anticoagulante e no primeiro



### 3.1.7. Sobrevida do Enxerto

Como podemos observar na Figura 6, ao longo do período de observação 22 de 24 (92%) crianças mantiveram o enxerto original, sem retransplante.



**Figura 6.** Função de sobrevida do enxerto obtida pelo método de Kaplan-Meier de crianças submetidas a transplante hepático de dador vivo entre 2001 e 2009 e com seguimento até 31-12-2012

## 4. DISCUSSÃO

A transplantação pediátrica tem vindo a evoluir desde o primeiro TH pediátrico realizado com sucesso por Thomas Starzl em 1967<sup>11</sup>, sendo hoje o principal tratamento para crianças com doença hepática terminal. A escassez de órgãos e as consequências que daí resultavam, com a morte de crianças em lista de espera, motivou o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, nomeadamente a bipartição ou “split-liver”<sup>12</sup> e o TH de dador vivo.

Atualmente, o THDV representa 1/3 dos procedimentos realizados nos grandes centros de TH pediátricos<sup>13</sup>.

Vários estudos realizados demonstram que a maioria das crianças transplantadas (60%) tem idade igual ou inferior a 5 anos<sup>8,14,15</sup>, dados coincidentes com o presente estudo no qual a idade média de TH foi de 5 anos. Kamath et al<sup>7</sup> referem ainda que a idade do recetor é importante, visto que há evidência que crianças mais novas respondem mais favoravelmente ao THDV do que crianças mais velhas. No nosso centro, um dos casos de óbito ocorreu numa criança transplantada aos 7 anos de idade e um dos casos de retransplante ocorreu numa criança transplantada aos 8 anos e 11 meses de idade.

Das doenças hepáticas primárias que motivaram o THDV, a AVB foi a etiologia mais frequente neste estudo, correspondendo a 38% dos casos. De facto, a causa mais frequente de doença hepática crónica na infância é a AVB<sup>2,5,7</sup>, com uma incidência de 1/10000 nascimentos<sup>13</sup> e constitui 40-50% das indicações para TH em idade pediátrica<sup>1,6,9,15,16</sup>.

No presente estudo, 25% das crianças foram transplantadas no 1º ano de vida e tinham como patologia base a AVB. Destas crianças 37% haviam realizado a portoenterostomia de Kasai e 33% pesavam menos de 10 kg. Em 2005, um estudo multicêntrico para a AVB, demonstrou que crianças mal nutridas apresentam um maior risco de infeções perioperatórias e complicações cirúrgicas, sendo o atraso no crescimento o principal fator preditivo de perda do enxerto<sup>6</sup>. Assim, é importante que novos estudos sejam realizados de forma a avaliar de que modo fatores como a idade inferior a 1 ano, desnutrição e a cirurgia abdominal prévia poderão influenciar a evolução destes doentes após o TH, nomeadamente no que concerne à frequência de complicações e ao seu desenvolvimento e crescimento futuros.

As doenças genéticas ou hereditárias do metabolismo que resultam em cirrose hepática, nomeadamente a deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina, colestase intra-hepática familiar progressiva, doença de Wilson e fibrose cística, constituem a segunda indicação mais frequente para TH pediátrico<sup>2,13,15</sup>. Neste estudo, a segunda doença hepática primária que mais frequentemente motivou o TH foi a deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina.

Relativamente ao enxerto é sabido que o tamanho do enxerto doado, proveniente na maioria dos casos do fígado esquerdo do dador<sup>4</sup>, é importante principalmente no lactente e na adolescência<sup>3</sup>. Enxertos pequenos estão associados a *primary non function* e enxertos volumosos estão relacionados com necrose do enxerto<sup>3</sup>. Assim, os autores definem 1% como limite de segurança mínimo da relação peso enxerto/ peso do recetor<sup>1,3,4</sup>. De referir ainda que foram relatados casos de trombose da veia porta em enxertos com relação peso do enxerto/peso do recetor superior a 5%.<sup>17</sup> No presente estudo, a mediana da relação peso do enxerto/ peso do recetor foi de 1,5 %, existindo 1 caso em que esta relação foi superior a 5%, no qual o pós-operatório foi complicado por trombose da veia porta.

Em relação às complicações pós-operatórias ocorridas neste estudo verificamos que as mais frequentes foram as vasculares (44%) e biliares (29%).

Segundo alguns autores, as principais complicações cirúrgicas precoces que ocorrem após o THDV são a *primary non function*, hemorragia, fugas biliares e as complicações vasculares, nomeadamente a trombose da artéria hepática<sup>7</sup>.

A *primary non function* é uma complicação rara, de mau prognóstico, com uma incidência de 5-10%<sup>1,2</sup>. Caracteriza-se por um aumento das transaminases, coagulopatia e elevação da creatinina sérica no pós-operatório imediato, com progressão para falência multiorgânica e necessidade de retransplante urgente<sup>6,7</sup>. A etiologia da *primary non function* é

desconhecida, mas estará provavelmente relacionada com um tempo de isquemia fria mais prolongado<sup>6,7</sup>. Alguns autores referem que um tempo de isquemia fria superior a 16 horas aumenta o risco de *primary non function* e complicações biliares<sup>13</sup>.

A incidência de *primary non function* tende a ser menor no THDV, onde o tempo de isquemia fria e as lesões de reperfusão estão diminuídas.<sup>2,6</sup> Na nossa casuística verificamos um tempo de isquemia fria, em geral, relativamente curto, contudo ocorreu 1 caso de *primary non function*, que resultou na morte do doente no 3º dia após o TH.

Dentro das complicações vasculares e segundo a bibliografia, a trombose da artéria hepática apresenta uma incidência de 5% a 8%,<sup>1,2,6,7</sup> podendo atingir os 30% em alguns estudos,<sup>6,18</sup> sendo uma causa importante de perda precoce do enxerto. Esta surge de forma insidiosa e caracteriza-se por aumento do tempo de protrombina, das transaminases e coagulopatia, associado a febre, colangite e complicações biliares, nomeadamente fugas ou estenoses em 25% dos casos<sup>6</sup>. A avaliação faz-se por ecodoppler e angioressonância magnética com exploração imediata e trombectomia quando há alterações suspeitas. É causa frequente de necessidade de retransplantação<sup>1</sup> e tende a ter uma maior incidência em crianças com idade inferior a 3 anos e peso inferior a 15 kg.<sup>18</sup> No nosso estudo a incidência de trombose da artéria hepática foi coincidente com a literatura (12%). De referir um caso de retransplante 7 anos após o THDV, numa criança com o pós-operatorio imediato complicado por trombose da artéria hepática e por estenose da via biliar 1 ano após o TH.

A trombose da veia porta ocorre em aproximadamente 7% dos THDV pediátricos<sup>6</sup>, sendo uma complicação que pode surgir precocemente ou meses a anos após o TH. Pode apresentar-se sob a forma de hemorragia digestiva, trombocitopenia, esplenomegalia, prolongamento do índice internacional normalizado (INR) e acidose metabólica persistente<sup>2,6,7</sup>. No presente estudo, a incidência de oclusão da veia porta foi ligeiramente

superior ao verificado na literatura (15%) englobando a trombose da veia porta e a estenose da veia porta.

A estenose da veia cava inferior é uma complicação rara do TH pediátrico, existindo estudos que relatam uma incidência de 2,3%<sup>6</sup> e que associam um aumento da incidência desta complicação ao uso da técnica *piggy-back*<sup>2</sup>. No nosso centro, o implante do enxerto foi realizado utilizando a técnica *piggy-back*, sendo que, a incidência de estenose da veia cava inferior foi relativamente superior à literatura, contabilizando 15% das complicações cirúrgicas após THDV.

As complicações biliares são comuns na população pediátrica, com uma incidência de 5% a 30%<sup>1,2,7,18</sup>, ocorrendo particularmente em crianças pequenas<sup>7</sup> e quando se usam enxertos reduzidos de dador vivo<sup>1,6</sup>. Podem apresentar-se precocemente como fugas biliares, que se caracterizam por uma clínica de febre e disfunção ligeira do enxerto, podendo progredir para peritonite biliar<sup>2</sup>. Das complicações biliares, a estenose biliar surge em 10% dos casos normalmente no primeiro ano após o TH, podendo ser assintomática ou manifestar-se sob a forma de colangite e icterícia obstrutiva.<sup>2</sup> Como já foi referido, a trombose da artéria hepática está associada às complicações biliares em 25% dos casos,<sup>2,6,7</sup> pelo que esta deverá ser sempre considerada perante uma complicação biliar. No presente estudo, 30% das estenoses biliares foram precedidas por trombose da artéria hepática.

A perfuração intestinal é uma complicação rara após o THDV, ocorrendo em 6% dos casos<sup>2</sup>. A sua incidência tende a ser maior (15%) em crianças transplantadas por AVB com portoenterostomia de Kasai prévia<sup>2</sup>. No presente estudo encontramos uma incidência desta complicação semelhante aos estudos publicados e dos 2 casos de perfuração intestinal

ocorridos um deles é referente a uma criança com AVB e portoenterostomia de Kasai aos 25 dias de vida.

A retransplantação hepática na população pediátrica ocorre com uma frequência de aproximadamente 10% a 20% <sup>7</sup>, sendo que na nossa casuística foram relatados apenas 2 casos (8%). Os retransplantes foram realizados 3.5 e 7 anos após o TH primário, o primeiro como resultado de rejeição crónica do enxerto e o segundo devido a complicações biliares com evolução posterior para cirrose biliar. A retransplantação está associada a menor sobrevida, quando comparada com o TH primário<sup>7</sup>. Neste estudo a criança com a rejeição crónica do enxerto faleceu durante o retransplante.

Até 31 de Dezembro de 2012 a sobrevida após o THDV no nosso centro foi de 92% no 1ºano e de 87.5% ao fim de 5 e 10 anos, incidências semelhantes a outros estudos internacionais, nomeadamente: 1) um estudo Americano e Canadiano designado SPLIT (The Studies of Pediatric Liver Transplantation) que demonstrou uma sobrevida 91.4% e 85.5%, no 1º e 2º ano após o TH <sup>7</sup>, 2) um estudo da Universidade de Saint-Luc em 2001, cuja sobrevida após o THDV no 1º ano foi de 92% e ao 5º ano de 89%<sup>19</sup>, 3) e por fim, a experiência da Universidade de Hamburgo cujas sobrevidas após o THDV ao fim de 1 e 5 anos, foram de 98% e de 92%, respetivamente <sup>18</sup>.

Apesar da importância deste estudo, que pela primeira vez refere a casuística do centro de referência para a TH pediátrica em Portugal, foram encontradas limitações ao longo da sua elaboração: uma é inerente à retrospectividade do estudo, com eventuais défices de colheita nos dados clínicos, a outra diz respeito ao facto de se tratar de uma população composta por uma pequena amostra (n=24).

## **5. CONCLUSÃO**

O transplante hepático melhorou substancialmente a sobrevida dos doentes pediátricos com hepatopatia crónica. É um procedimento cirúrgico muito complexo e o seu sucesso depende de uma completa infra-estrutura hospitalar e de uma equipa multiprofissional altamente treinada e qualificada no procedimento. A experiência, a qualidade na assistência e o êxito alcançado fez deste centro a referência nacional na transplantação hepática em idade pediátrica. A demonstrar esse facto são os resultados obtidos neste estudo em tudo semelhantes aos decritos na literatura.

Todavia, pensamos ser importante a realização de novos estudos orientados para a evolução destes doentes a longo prazo, no que concerne à recorrência da doença, efeitos secundários da imunossupressão, repercussão na qualidade de vida e nas relações familiares, no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes.

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores: Professora Doutora Maria Francelina Lopes e Dr. Emanuel Furtado pela orientação, conselhos e amizade prestados ao longo desta dissertação.

À Dra Isabel Maria Gonçalves Costa, Pediatra, pelos esclarecimentos e disponibilidade.

À Dra Andreia Roque Gonçalves e Dra Filipa Loureiro Neves, médicas internas do Ano Comum, que colaboraram no levantamento dos dados clínicos.

## **Referências Bibliográficas**

1. Veiga C, Furtado E. Transplantação hepática pediátrica. In: Areias J, editor: *Tratado de Hepatologia*. Permanyer Portugal; 2006; p. 609-624.
2. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol*. 2007; 46: 340-348.
3. Lacaille F, Sokal E. Living-related liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33(4): 431-8.
4. White S, Al-Mukhtar A, Lodge J et al. Progress in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36: 2720-2726.
5. Varma V, Mehta N, Kumaran V et al. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol*. 2011: 121862.
6. Emre S, Umman V, Cimsit B et al. Current concepts in pediatric liver transplantation. *Mt Sinai J Med*. 2012; 79: 199 - 213.
7. Kamath B, Olthoff K. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatric Clin N Am*. 2010; 57(2):401-14.
8. Xinias I, Mavroudi A, Vrani O et al. Liver transplantation in Greek children: 15 years experience. *Pediatr Rep*. 2010; 2(2):e14.
9. Engelmann G, Schmidt J, Oh J et al. Indications for pediatric liver transplantation. Data from the Heidelberg pediatric liver transplantation program. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 [Suppl 8]: viii23- viii28.
10. Furtado A. Transplantação de órgãos abdominais em Coimbra. Editora Hepaturix. Coimbra; 2010.

11. Starzl T. El hombre puzzle, memorias de un cirujano de trasplantes. J.R. Prous Editores. Barcelona; 1994.
12. Furtado L, Oliveira F, Furtado E et al. Maximum sharing of cadaver liver grafts: composite split and domino liver transplants. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5(2): 157-158.
13. Dienstag DL, Chung RT. Liver transplantation (Chapter 310). In: Longo D, Kasper D, Jameson J et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition; McGraw-Hill, New York; 2012.
14. McDiarmid S. Update from studies in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 3604-3605.
15. Vilca-Melendez H, Heaton N. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J.* 2004; 80: 571-576.
16. McDiarmid S, Anand R, Lindblad A et al. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant.* 2004; 8:284-294.
17. Shimada M, Fujii M, Morine Y et al. Living-donor liver transplantation: presente status and future perspective. *J Med Invest.* 2005; 52(1-2):22-32.
18. Kim J, Mueller T, Ganschow R et al. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation.* 2005; 79(9): 1206-9.
19. Mcdiarmid S, MD. Current status of liver transplantation in children. *Pediatr Clin N Am.* 2003; 50: 1335-1374.
20. Anderson-Shaw L, Cotler S. Ethical issues in liver transplantation. UpToDate; 2012.
21. Kumar V, Raina R. Successful living donor liver transplant in a very small child. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(4): 347-349.

22. Alonso E, Neighbors K, Mattson C et al. Functional outcomes of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 155-160.
23. Shneider B, Emre S. Pediatric liver transplantation: past, present, and future. *Liver Transpl.* 2006: 511-513.
24. Saidi R, Elias N, Ko D et al. Biliary reconstruction and complications after living-donor liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2009; 11(6): 505-509.
25. Abbasoglu O. Liver transplantation: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol.* 2008;28; 14(20): 3117-3122.
26. McKiernan P. Living-related liver transplantation for acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 396.