

Mortalidade por doença hepática em pacientes com idade entre 30 dias a 15 anos acompanhados no HCPA. Implicações para a instalação de um programa de transplante hepático

THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA*
 CHOU KAI HUA**
 ROGÉRIO PEZZI KOECHE**
 ELZA DANIEL DE MELLO***
 SILMARA MOURA MAIA***
 ROSIMERI DA SILVA ALVES***

SINOPSE

Nenhum estudo brasileiro foi localizado a respeito das taxas de mortalidade por doenças de fígado em crianças. Analisamos a prevalência das hepatopatias na mortalidade de crianças hospitalizadas com idade superior a 1 mês e a eventual implicação desses dados na instalação de um programa de transplante hepático. Entre janeiro de 1986 e junho de 1992, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre ocorreram 210 óbitos, 19 dos quais (9%) tiveram como causa básica hepatopatia; 17, doença crônica (cirrose: 13; glicogenose, lipídose, trombose porta e hepatite crônica ativa: 1 cada) e 2, doença aguda, Síndrome de Reye. A causa hepática de mortalidade foi a terceira mais freqüente, após as infecções e as doenças hematológicas. Entre as causas infecciosas 4 mortes foram devido a hepatite fulminante de provável etiologia viral. Considerando o tipo de hepatopatia especulamos que haveria indicação de transplante hepático em 17 dos 23 casos (74%).

UNITERMOS: Mortalidade por hepatopatia, Causas de morte em crianças, Transplante hepático pediátrico.

ABSTRACT

There is no knowledge of any Brazilian study related to the impact of liver diseases on infant mortality rates. In this study we have focused on the prevalence of liver pathologies among hospitalized children more than one month of age, and took account of the implications of such data

* Professora Adjunta IV do Departamento de Pediatria e Puericultura da UFRGS e Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

** Doutorandos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*** Mestrandas do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

on the establishment of a liver transplant program. Between January 1986 and June 1992, 210 deaths occurred in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Of these 9% (19 cases) had a hepatogenic cause of death: 17 had a chronic disease (cirrhosis: 13, glycogen storage disease, lipidoses, portal thrombosis, and chronic active hepatitis: one each); two had acute disease: Reye syndrome. After infectious and hematological diseases, liver pathologies were the third most important cause of mortality. However, among the infectious causes, four deaths were directly due to hepatic failure with probable viral etiology. As one examines the type of liver pathologies here involved one is led to consider that among the 23 deaths for 17 (74% of the sample) liver transplant would have been recommended.

KEY WORDS: Mortality due to liver diseases, Causes of death in children, Hepatic pediatric transplantation.

INTRODUÇÃO

Epígrafe: "...Il faut pour continuer que le bruit des drames ne recouvre pas le murmure du coeur." Georges Bernanos, carta.

Há, na literatura, pouca informação a respeito de taxas de mortalidade relacionadas a doenças hepáticas em crianças; em realidade não localizamos nenhum estudo brasileiro a respeito. Alguns relatos, fora do nosso meio, apontam estas doenças como causas importantes de morte nos primeiros anos de vida. Assim Lloyd-Still estudou os óbitos ocorridos em Chicago, em um hospital pediátrico geral no período de 1976-1983 e constatou que 81 de 1225 (6,6%) foram devidos a doenças agudas ou crônicas de fígado (1). Em 1986, Mieli-Vergani analisou a distribuição etária na mortalidade infantil da Inglaterra e do País de

Gales comparando a freqüência das mortes devido a doenças hepáticas, leucemia, fibrose cística e asma observando que na faixa etária dos 0-4 anos a principal responsável foi a doença de fígado (comunicação pessoal).

Indicadores de saúde são necessários para o planejamento, a administração e a avaliação da qualidade dos serviços prestados à comunidade. Alguns coeficientes são especialmente úteis, entre eles o coeficiente de mortalidade infantil, cujas informações ajudam na tomada de decisões políticas em relação aos serviços de saúde. No Brasil, como um todo, os índices são elevados, sendo as causas infecciosas as principais responsáveis pelos óbitos. Mas, a situação da Saúde no Rio Grande do Sul está, "em muitos aspectos próxima à de regiões ou países desenvolvidos" como se depreende dos indicadores fornecidos pela equipe multidisciplinar do Programa de Atenção Integral a Saúde da Criança ao divulgar os dados da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente (SSMA-SR) em 1990. O coeficiente de mortalidade infantil verificado, em 1989, foi de aproximadamente 18/1.000 nascidos vivos, o mais baixo de todos os estados brasileiros (2).

De alguns anos para cá, o transplante de órgãos vem se tornando um tema muito importante em pediatria. No que diz respeito ao de fígado, sabe-se que é a única alternativa terapêutica para os pacientes em fase pré-terminal ou terminal de hepatopatia, e que o seu desenvolvimento foi mais ou menos paralelo ao de rim (3) embora guarde com este diferenças muito profundas. Desde o primeiro transplante ortotópico de fígado em 1963 por Starzl e colaboradores (3) em uma criança de 3 anos com atresia de vias biliares, grande número de modificações, tanto na técnica cirúrgica quanto na imunossupressão, possibilitaram a aceitação generalizada deste método terapêutico. Embora já em 1967 tenha sido obtida uma sobrevida prolongada pós-transplante em criança foi, realmente, só na década de 1980 com a introdução da ciclosporina, que o transplante de fígado pediátrico adquiriu o seu lugar no planejamento terapêutico (4).

A possibilidade de execução de transplante de fígado no nosso meio, com a repercussão conseqüente no planejamento terapêutico dos hepatopatas, torna necessário o conhecimento dos índices de mortalidade por doenças de fígado no Rio Grande do Sul.

O presente estudo tem como objetivo analisar a prevalência da doença hepatobiliar na mortalidade das crianças com idade superior a 30 dias acompanhadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O modelo investigacional empregado é um coorte descritivo-analítico retrospectivo. Foram incluídas,

neste estudo, todas as crianças admitidas para hospitalização nas Unidades de Internação e de Terapia Intensiva Pediátrica do HCPA no período de janeiro de 1986 a junho de 1992, com idade variando de 31 dias a 15 anos.

O estudo baseou-se nos registros de admissão disponíveis para consulta no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), sendo preenchido um protocolo especial para cada caso.

A causa básica de morte para cada criança foi considerada após a análise detalhada de história clínica, exame físico, evolução da doença e dados complementares presentes nos prontuários. Atribuiu-se à morte uma só causa, tendo esta sido denominada causa básica, entendida como: "A doença ou lesão que iniciou uma sucessão de eventos mórbidos que levou diretamente à morte" (5).

A classificação da causa básica foi feita em grupos de doenças: infecciosa (excluindo SIDA), hematológica (incluindo leucose), hepatobiliar, cardiovascular, respiratória, neurológica, oncológica, anormalidades cromossômicas e erros inatos do metabolismo, SIDA, gastrintestinal, renal e outras.

As fichas dos pacientes que faleceram por doença de fígado foram analisadas quanto ao diagnóstico da hepatopatia, cirurgia eventualmente realizada (tipo e data) e idade do paciente por ocasião do óbito. A classificação dos diagnósticos foi feita de acordo com a Sistematização Diagnóstica da Associação Internacional para o Estudo do Fígado (6).

Visando detectar quantos pacientes seriam candidatos em potencial a transplante de fígado os dados foram estudados segundo os seguintes critérios: a) presença ou ausência de hepatopatia irreversível responsável por: qualidade inaceitável de vida, sobrevida de menos de 2 anos ou risco de morte iminente sem auxílio do transplante, b) peso e idade dos pacientes e c) presença de contra-indicações relativas ou absolutas ao transplante.

RESULTADOS

No espaço de tempo estudado, ocorreram 210 óbitos, 118 casos do sexo masculino e 92 do feminino, tendo a idade dos pacientes variado de 1 mês e 12 dias a 14 anos e 2 meses.

Na figura 1 estão representadas as doenças básicas causadoras de mortalidade no material estudado. A causa básica hepatobiliar foi a terceira mais freqüente, representando 19 mortes em 210 casos (9,04%). A maior prevalência esteve relacionada às infecções, seja esta localizada nos sistemas respiratório, gastrintestinal, hepatobiliar, nervoso central ou sob a forma de sepsis. Tal grupo correspondeu a 86 casos (40,9%). Dentre as causas infecciosas, 4 casos foram devidos à

hepatite fulminante de provável etiologia viral. A doença hematológica ocupou a segunda posição no quadro geral 29/210 (13,8%) e a primeira entre as causas não-infecciosas.

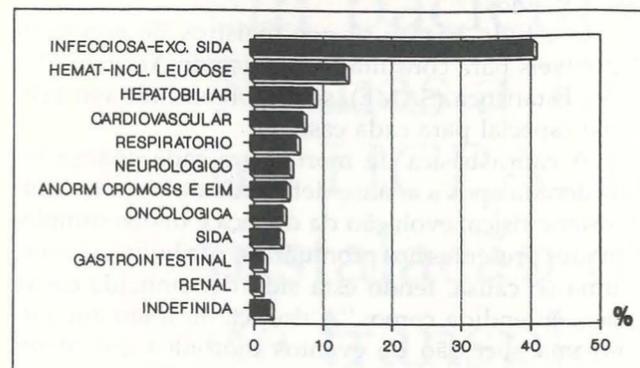


Figura 1. Mortalidade infantil: Doenças básicas.

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos diagnósticos nos 19 casos devido a doenças hepáticas e inclui 4 pacientes com hepatite fulminante de etiologia provavelmente viral.

TABELA 1 — ÓBITOS POR DOENÇA HEPATOBILIAR: DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS

DIAGNÓSTICO	ÓBITOS	%
HEPATOPATIA AGUDA	6	26
Hepatite fulminante	4	
Síndrome de Reye	2	
HEPATOPATIA CRÔNICA	17	74
Cirrose		
por AVBEH*	10	
Criptogênica	2	
Associada a Histiocitose X	1	
Doenças metabólicas		
Glicogenose	1	
Lipidose	1	
Trombose do sistema porta	1	
Hepatite crônica ativa	1	
TOTAL	46	100

* AVBEH: Atresia de Vias Biliares Extra-Hepáticas.

A Tabela 2 apresenta a distribuição etária de acordo com as 4 principais causas de mortalidade observadas: verifica-se que 66,4% das mortes ocorreram entre o 2º mês e o 2º ano de vida; 14% entre 9 e 14 anos; 10,4% entre 6 e 8 anos e, finalmente, 8,2% entre 3 e 5 anos. Quinze dos 23 (65%) pacientes que faleceram em consequência de hepatopatia apresentavam menos de 2 anos de idade; 10 deles com diagnóstico de atresia biliar, 2 com Síndrome de Reye, 1 com glicogenose, 1 com hepatite fulminante e 1 com cirrose criptogênica. Oito crianças apresentaram peso inferior a 8 kg. O maior grupo de pacientes esteve relacionado a atresia biliar, nove deles foram operados (técnica de Kasai) e um foi encaminhado ao HCPA após 6 meses de idade não tendo, por isso, sido sub-

metido à cirurgia corretiva. Dois pacientes apresentaram atresia biliar associada a malformações cardiovasculares, um com dextrocardia com anomalias complexas e o outro com poliesplenia, presença de má rotação intestinal, anomalia da artéria hepática e fígado de localização mediana. Em ordem de frequência, outro diagnóstico importante foi o de hepatite fulminante, mas em nenhum dos 4 casos, no entanto, foi possível definir a etiologia. Uma criança apresentou duas doenças associadas: histiocitose e cirrose. Doenças metabólicas primárias foram verificadas em duas crianças, uma com glicogenose tipo I e a outra com lipidose de causa indeterminada.

TABELA 2 — DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA DAS 4 CAUSAS MAIS FREQUENTES DE MORTALIDADE EM CRIANÇAS COM MAIS DE 30 DIAS NO HCPA

CAUSAS	IDADE			
	1m — 2a	3a — 8a	9a — 14a	Total
Doença infecciosa	59 (80,8)	09 (12,4)	05 (6,8)	73 (100)
Hematológica	05 (17,2)	13 (44,9)	11 (37,9)	29 (100)
Hepatobiliar	15 (65,2)	03 (13,1)	05 (21,7)	23 (100)
Cardiovascular	15 (88,9)	02 (11,1)	00	18 (100)
Total	95 (66,4)	27 (18,6)	21 (14,0)	143 (100)

*() Valores em percentagem.

Uma paciente apresentou hepatite crônica ativa criptogênica e, finalmente, o último caso foi o de um menino com trombose do sistema porta desde o primeiro mês de vida e que faleceu em consequência de isquemia intestinal aos 11 anos.

DISCUSSÃO

O material do presente estudo não inclui recém-nascidos e, é claro, reflete a população que procura atendimento no setor de gastroenterologia pediátrica do HCPA, sabidamente um hospital geral, com atividades de assistência, pesquisa e ensino. Esta perspectiva tem que ser considerada para uma análise adequada das cifras apresentadas. De qualquer maneira, observa-se que 86 dentre os 210 (40,9%) óbitos foram devido a doenças infecciosas, sendo sepse e infecção respiratória responsáveis por 27 casos cada. Houve predominância de causas infecciosas nos primeiros 2 anos de idade. Embora 40,9% seja um índice elevado é bem inferior aos 70,2% observado por Alves e colaboradores (7) no Hospital Geral de Pediatria de Recife em 1.079 crianças também maiores de 1 mês. Considerando, agora, as causas não-infecciosas que corresponderam a 60% da amostra, observam-se, em primeiro lugar, as doenças do sangue e dos órgãos hemopoéticos que incidiram preferencialmente em crianças com idade superior a 6 anos. No entanto, o dado que deve ser discutido em mais detalhes, neste estu-

do, é a frequência das doenças do fígado como causa do óbito em crianças. Quatro pacientes faleceram por hepatite fulminante e 19 apresentaram uma doença hepática não-infecciosa como causa de morte. Uma explicação plausível seria a de que o Hospital de Clínicas de Porto Alegre se constitui em centro de referência local para encaminhamento destes pacientes. Observe-se, contudo, que o percentual de óbitos relacionados a hepatopatia verificado no presente estudo (9%) está próximo dos 6,6% obtidos por Lloyd-Still, em Chicago (1).

Indicações e Contra-indicações do Transplante de Fígado em Crianças

As indicações para os transplantes hepáticos em crianças são bem conhecidas (8,9,10) e podem ser divididas em 4 grandes grupos de doenças: colestáticas, parenquimatosas, metabólicas e tumorais. As doenças que determinam colestase crônica representam 60 a 80% das indicações dos transplantes (8,9,10). Delas, sem dúvida, a mais frequente é a atresia biliar extra-hepática, cuja correção cirúrgica foi ineficaz ou que, geralmente por encaminhamento tardio, não pode ser corrigida cirurgicamente (11). Mas a proporção na qual o transplante será indicado nos casos de atresia biliar é algo controversa. Para Alagille (4), apenas 25% dos pacientes terão seu problema resolvido sem transplante, enquanto Kasai e colaboradores aceitam que mais de 80% das crianças terão evolução favorável com a cirurgia convencional, não necessitando, portanto, de transplante hepático (12). Por ordem de frequência, o segundo lugar na indicação de transplante nos grandes centros pediátricos de hepatologia está reservado às doenças metabólicas (15% dos casos aproximadamente). Ultimamente, vem crescendo em frequência, a indicação nos pacientes com hepatite fulminante.

O sucesso na instalação de um Programa de Transplante está relacionado a numerosos fatores. Certamente um dos mais importantes é o enfoque multidisciplinar da equipe. Os critérios para definição das contra-indicações sofrem mudanças com a maior ou menor experiência da equipe. Por exemplo, embora muitos autores continuem indicando transplante apenas para os pacientes cujo peso corporal é superior a 8 kg, o êxito obtido atualmente com esta cirurgia em recém-nascidos (13) sugere que a limitação do peso deva ser abandonada, uma vez resolvido o problema de doação de órgãos para crianças pequenas. É fato conhecido que pacientes pesando menos de 20 kg aguardam um tempo maior nas listas de espera (14). As novas técnicas de redução de órgãos poderão ajudar a superar a falta de doadores. Outro aspecto chamativo é a presença de anormalidades anatômicas congênitas que costumam estar presentes associadas a atresia biliar em cerca de 25% dos casos (15). No entanto, em relação a síndrome poliesplênica (anormalidades cardiovasculares, má rotação intestinal, simetria he-

pática, *situs inversus*) não houve diferença significativa nos resultados dos pacientes submetidos a transplante (16).

Recentemente, Lloyd-Still analisou o impacto da instalação de um programa de transplante de fígado na redução da mortalidade por hepatopatia de crianças, em Chicago (17). O autor demonstrou uma queda de 9,2 para 3,8 no número de crianças mortas por ano, tendo observado uma taxa de sobrevivência em torno de 64% para um seguimento médio de 4,3 anos. A diferença mais nítida foi observada em relação à atresia biliar que, antes da instalação do programa de transplante, significava aproximadamente 24% das mortes e que sofreu uma redução para 4,3% (17).

No presente estudo, 14 das 17 crianças cuja morte foi atribuída à doença crônica de fígado poderiam, eventualmente, ter tido o benefício do transplante. Três crianças, porém, apresentaram situações clínicas que teriam dificultado a realização da cirurgia ou tornado discutível sua indicação: 2 pela presença de malformações cardiovasculares especialmente graves e 1 pela concomitância de histiocitose extra-hepática severa. Dos 4 pacientes que faleceram em coma hepático, devido a hepatite fulminante, 3 preenchem, ao serem hospitalizadas, as condições para transplante. Na Tabela 3 estão listadas as situações clínicas que contra-indicam, a nosso ver de maneira absoluta ou relativa, a realização do transplante e que não estavam presentes nas 3 crianças acima citadas.

TABELA 3 — CONTRA-INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Absolutas

- Presença de septicemia
- Disfunção cardíaca grave
- Disfunção pulmonar grave
- Disfunção neurológica irreversível
- Neoplasia extra-hepática não-ressecável
- Síndrome da imunodeficiência adquirida sintomática
- Neoplasia metastática maligna no fígado

Relativas

- Desnutrição grave
- Disfunção psicossocial da criança e/ou da família
- Múltiplas operações intra-abdominais
- Estágio IV de encefalopatia hepática

Fonte: modificada da referência 8.

Finalmente, se de um lado muitas das barreiras contra os transplantes foram ultrapassadas não deve ser ignorado o elevado custo que tal procedimento acarreta, tanto para o paciente quanto para a sua família e para a sociedade. Especula-se que a raridade com que se considera, na faixa etária pediátrica, as doenças de fígado entre as principais causas de morbimortalidade seja uma subestimativa do problema. Os resultados aqui obtidos devem ser encarados como estímulo para que outros estudos sejam realizados fornecendo subsídios para a formulação adequada de estratégias visando a melhoria na saúde da criança brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LLOYD-STILL JD. Mortality from liver disease in children. *Am J Dis Child*, 1985; 139:381-384.
2. SECRETARIA da Saúde e Meio Ambiente do RS. Estatísticas de Saúde. 1989.
3. STARZL TE, IWATSUKI S, VAN THIEL DH et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*, 1982; 2:614-636.
4. ALAGILLE D. Les transplantations d'organes, une longue aventure. *Cahiers du MURS*, 1989; 16:9-20.
5. LAURENTIR, JORGE MHPM. O atestado de óbito. OPAS/OMS, 1987; 9-19.
6. DISEASES of the Liver and Biliary Tract Forgarty International Center Proceedings, US Dept of Health, Education and Welfare Publication (NIH), 1990.
7. ALVES JCB, GUSMÃO CLS, SOUZA AMC, CACHO AR, SILVA ZMJA, ALBUQUERQUE CA. Causas de Morte em Crianças Carentes Hospitalizadas na Cidade de Recife. *J. Pediatria*, 1992; 69:199-202.
8. JARA VEGA P. Indicaciones y evaluacion del niño para el transplante hepático. In: *Hepatologia Infantil* Ed. JR Prous SA, Barcelona, 1991, p. 131-146.
9. KAHN D, ESQUIVEL CO, MADRIGAL-TORRES M, TODO S, YUNIS E, IWATSUKI S, STARZL T. An analysis of the cause of death after paediatric liver transplantation. *Transplant Proceedings*, 1988; 20 (suppl. 1) 613-615.
10. OTTE JB, DE VILLE DE GOYET J, GOKAL E, ALBERTI D, MOULIN D, DE HEMPTINNE B. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the storage of size-matched organs in paediatric liver transplantation. *Annals of Surgery*, 1991; 211:146-157.
11. SILVEIRA TR, SALZANO FM, HOWARD E, MOWAT AP. The relative importance of familial, reproductive and environmental factors in biliary atresia: etiological implications and effect on patient survival. *Brazilian J Med Biol Res*, 1992; 25:673-681.
12. KASAI M, MUCHIZUKI I, OHKOHCI N, CHIBA T, OHI R. Surgical limitation for biliary atresia indication for liver transplantation. *J Ped Surg*, 1989; 24:851-854.
13. VACANTI L, LILLEHEI C, LUND D, JONAS M, WAYNE A, KEVY S. Liver transplantation in newborn liver failure. Abstract n. 119 XIVth International Congress of the Transplantation Society Paris. August, 1992.
14. SUPERINA RA, PEARL RH, ROBERTS EA, PHILLIPS MJ, GRHAM N, GREIG PD, LANGER B. Liver transplantation in children: the initial Toronto experience. *J. Ped Surg*, 1989; 24:1013-1019.
15. SILVEIRA TR, SALZANO FM, HOWARD E, MOWAT AP. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediat Scand*, 1991; 80:1191-1199.
16. FALCHETTI D, BRANT DE CARVALHO P, CLAPUYT P, DE VILLE DE GOYET J, DE HEMPTINNE B, CLAUSS D, OTTE JB. Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome. Report of twelve cases. *J. Pediat Surg*, 1991; 26:1-4.
17. LLOYD-STILL JD. Impact of orthotopic liver transplantation on mortality from pediatric liver disease. *J. Pediat Gastroenterol Nutr*, 1991; 12:305-309.