

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



**Papel do Transplante Intestinal na
Síndrome do Intestino Curto em
Pediatria**

Orientador: Dr. João Albuquerque

Trabalho realizado por: Tomás da Cunha Baetas Robalo Nunes, nº12891

Clínica Universitária de Pediatria - Hospital de Santa Maria

Ano Lectivo 2015/2016

Resumo

A síndrome do intestino curto é uma doença rara, com uma incidência e mortalidade de difícil estimativa e com uma definição não totalmente estabelecida: não existem, nesse sentido, normas de orientação clínica bem definidas, o que dificulta o seguimento destes doentes. Apesar de uma das suas principais terapêuticas ser a nutrição parentérica, o transplante intestinal tornou-se uma importante alternativa nos doentes que não toleram este tipo de terapêutica. Neste trabalho, faz-se uma revisão sobre o papel do transplante intestinal na síndrome do intestino curto na população pediátrica: exploram-se os diversos tipos de transplante utilizados, incluindo o transplante intestinal isolado ou com combinação hepática, multivisceral, ou mesmo a hipótese de se realizar um transplante hepático isolado num grupo particular de doentes. Existem alguns critérios propostos para a realização deste procedimento, os quais foram revistos em 2015 e se consideraram desactualizados: propuseram-se três novos critérios, relacionados com complicações da nutrição parentérica ou da função hepática, mais adequados às práticas da medicina actual. Do ponto de vista de sobrevivência e qualidade de vida, o transplante intestinal tem apresentado bons resultados e tem de ser visto claramente como uma terapêutica de presente e de futuro.

Abstract

The short bowel syndrome is a rare disease, with an unknown incidence and mortality and with an indefinite definition: therefore, there are no specific guidelines, which difficult the management of these patients. Although one of the main therapeutic options is the parenteral nutrition, the intestinal transplant is now an important alternative for the patients who do not tolerate this approach. In this paper, we review the role of the intestinal transplant in the short bowel syndrome in the paediatric population: we explore the different types of transplants, including the isolated intestinal transplant or combined with hepatic transplant, multivisceral or even the possibility to use an isolated hepatic transplant in a specific group of patients. There are some criteria indications for the performance of the intestinal transplant, which were reviewed in 2015 and which are not so relevant nowadays: there are three new proposed indications for the performance of the intestinal transplant related to the complications of the parenteral nutrition or hepatic function, which are more suitable for the medical standards of today. The intestinal transplant has good survival rates and quality life results; therefore it has to be seen undoubtedly as a therapeutic option of the present and the future.

Por opção do autor, este trabalho não se encontra redigido de acordo com o novo acordo autográfico.

Índice

Introdução.....	4
Definição de Síndrome do Intestino Curto: um problema?	5
Epidemiologia	6
Incidência	6
Causas.....	6
Mortalidade	8
Nutrição parentérica – a primeira linha terapêutica	9
Tipos de transplante intestinal e alguns dados técnicos cirúrgicos.....	10
Percepção sobre o transplante intestinal – um olhar sobre a opinião médica	12
Dados concretos – alguns resultados do transplante intestinal	13
Generalidades	13
Tipos de transplante intestinal utilizados.....	14
Patologias com indicação para transplante intestinal.....	15
Nutrição parentérica e alimentação entérica.....	17
Mortalidade e rejeição do enxerto	17
Qualidade de vida pós-transplante	19
Uma história à parte: transplante hepático isolado em doentes com síndrome do intestino curto	20
Complicações do transplante intestinal.....	22
Indicações.....	24
Alternativas cirúrgicas ao transplante	27
Discussão	29
Comentários finais	32
Agradecimentos	33
Bibliografia	33
Anexos	36

Abreviaturas (por ordem alfabética):

- CHQ – *child health questionnaire*
- DHAI – doença hepática associada à insuficiência intestinal
- E – especificidade
- HRQL - *health-related quality of life*
- ITR – *intestinal transplant registry*
- NEC - enterocolite necrotizante
- NP – nutrição parentérica
- NPT – nutrição parentérica total
- PedsQL4.0 – *Pediatric quality of life inventory – version 4.0*
- S - Sensibilidade
- SIC – síndrome do intestino curto
- STEP – *serial transverse enteroplasty*
- TI – transplante intestinal
- UCI – unidade de cuidados intensivos
- VPN – valor preditivo negativo
- VPP – valor preditivo positivo

Introdução

A síndrome do intestino curto (SIC) é uma patologia com uma definição não totalmente estabelecida (1) (2), mas que do ponto de vista funcional se caracteriza por uma «redução da massa de enterócitos, que conduz a uma incapacidade intestinal de providenciar fluidos e absorção energética suficientes para suprir as necessidades do corpo humano» (3) (4) (5). A diferença entre a definição de SIC e insuficiência intestinal é muito ténue (2), sendo que o principal tipo de insuficiência intestinal é a SIC (5) (6) (7) (8).

A SIC é uma patologia com um grau de morbidade e mortalidade importantes, muitas vezes associado à nutrição parentérica (NP) utilizada na maioria dos doentes afectados pela doença descrita. Por essa razão, têm-se procurado alternativas terapêuticas para esta patologia, nomeadamente de foro cirúrgico.

Ao longo deste trabalho, tenta-se compreender melhor o que é a SIC, analisando a sua epidemiologia e principais causas. Além disso, explora-se o papel do transplante intestinal (TI) como possível terapêutica na SIC. O TI é um tratamento que ainda não se encontra disponível em Portugal; todavia, em Espanha, França ou Estados Unidos da América, este procedimento tem já um uso mais liberalizado. Deve-se salientar que os EUA são sem dúvida o local onde se realizam mais transplantes intestinais (76% de todos os casos) (9) (10), principalmente quando comparamos com Europa, América do Sul, Ásia e Oceânia (10). África é o único continente sem programa de TI (10).

Existem quatro tipos de procedimentos que poderão ser aplicados: TI isolado; TI e hepático combinado; transplante multivisceral e transplante multivisceral modificado. Cada um destes procedimentos tem indicações e técnicas próprias, que são exploradas ao longo do trabalho.

O TI tem vindo a ganhar popularidade nas últimas décadas, com o número de procedimentos a ter duplicado no início dos anos 2000 (5) (11). Hoje em dia, estima-se mesmo que 10% das crianças com insuficiência intestinal irão necessitar de TI (isolado ou combinado) (5). Compreender o papel e as potencialidades do TI é extraordinariamente importante para os profissionais das áreas pediátricas, dado que o mesmo é realizado maioritariamente nesta população (12).

Ao longo do trabalho focam-se alguns dos resultados que decorreram da realização do TI em todo o mundo; na verdade, actualmente aponta-se que a sobrevivência a um ano pós-transplante é de cerca de 76% (10) (5), valores já muito próximos dos transplantes dos restantes órgãos.

Como ponto-chave desta revisão, sublinham-se as diferentes indicações que estão estabelecidas para a realização do TI. Note-se que, num trabalho recente, se propõe uma actualização dos actuais critérios para a realização do TI (8).

Por fim, resumem-se algumas alternativas cirúrgicas do transplante intestinal, nomeadamente o procedimento de Bianchi, introduzido nos anos 80 (6) (13) (14) (15), e o STEP (*serial transverse enteroplasty*), introduzido já neste milénio (6) (13) (16) (15); focam-se, em adição, algumas das novas terapêuticas de bioengenharia, que poderão ser o futuro dos doentes com SIC.

Definição de Síndrome do Intestino Curto: um problema?

A síndrome do intestino curto (SIC) é uma patologia que, apesar de estar descrita há vários anos, continua a não ter uma definição consensual (1) (2). É importante analisar esta questão, dado que sem uma definição concreta de SIC, será mais difícil atingir o objectivo final deste trabalho: a revisão do papel do transplante intestinal nesta patologia. Existem dois tipos principais de definições de SIC (2).

O primeiro tipo de definição foca-se principalmente nas consequências que a perda funcional ou anatómica de parte do intestino tem para a vida do indivíduo; não se procura um valor que defina o que torna o intestino definitivamente ‘curto’. Existem diversos exemplos, mas exploramos em seguida apenas alguns dos mais representativos.

Uma das definições mais utilizada é considerar-se que estamos perante uma SIC quando se observa uma «má absorção intestinal como resultado de uma ressecção intestinal» (17) (18). Esta parece ser uma definição não muito completa. Com efeito, a SIC tem algumas causas bem definidas não resultantes de uma ressecção cirúrgica, exploradas adiante.

Dentro da mesma linha, encontra-se também na literatura que a SIC é caracterizado por uma «diminuição de massa de enterócitos, que conduz a uma incapacidade intestinal de providenciar fluidos e absorção energética suficientes para suprir as necessidades do corpo humano» (3) (4), como o próprio desenvolvimento do mesmo (19). Parece ser uma definição mais completa, onde não se restringe a causa da SIC a uma abordagem cirúrgica (perda de massa de enterócitos pode ter muitas outras causas que não uma ressecção intestinal) e engloba as consequências fisiopatológicas que uma redução do comprimento do intestino pode trazer para o ser humano. Por fim, dentro das definições clássicas, encontramos também publicações que inserem a necessidade de nutrição parentérica secundária à perda de parte do intestino como condição obrigatória para se definir a patologia como SIC (18) (20).

O segundo tipo de definição procura, muitas vezes, ser mais numérica, específica e menos teórica. É importante, por exemplo, em ensaios clínicos, quando é necessário ter critérios muito bem definidos para a inclusão de doentes. Nestas situações, é óbvia a necessidade de criar critérios mais restritos para se distinguir um doente que tem SIC de um que não tem, porque essa definição será por si só um critério de inclusão ou exclusão do doente no estudo. Por exemplo, a SIC pode ser definido como a «perda de pelo menos 50% do comprimento intestinal esperado (por defeito congénito ou ressecção cirúrgica) OU pelo menos 60 dias de dependência de nutrição parentérica com algum tipo de história de perda de comprimento intestinal» (20) OU «requerer suporte por nutrição parentérica total por mais de 1-3 meses após uma ressecção major do delgado» (21).

Dentro da ideia já proposta de definir SIC com base na quantidade de intestino perdida, alguns investigadores basearam a sua definição na extensão de intestino residual ajustada à idade: para recém-nascidos operados entre as 27-35 semanas de gestação, SIC existe se o segmento de jejuno-íleon poupado for menor que 50 cm e para recém-nascidos com mais de 35 semanas de gestação, se for menor do que 72 cm (21).

Poderíamos continuar a procurar definições diferentes nos diversos artigos existentes, pois consenso é algo que não existe. Nesta revisão, incluem-se diversos tipos de definições.

Epidemiologia

Incidência

É muito difícil estimar de forma precisa a incidência e da SIC (9) (18). De facto, existem vários factores que contribuem para esta situação: esta é uma doença rara e com definições distintas entre as várias instituições e trabalhos, como vimos anteriormente.

Nesse sentido, os valores estimados são muito díspares entre os trabalhos, variando a incidência de SIC entre 3-5 casos por cada 100000 nascimentos/ano (7) e 24,4 casos por cada 100000 nascimentos/ano (1) (18) (22). A incidência nos E.U.A. aproxima-se dos 20000 casos, dentro da população pediátrica e adulta (23). A prevalência desta patologia parece estar a aumentar (7) (21), muito por culpa das melhorias nos cuidados de saúde, nomeadamente nos cuidados intensivo neonatais, meios de suporte nutricional, técnicas cirúrgicas, anestesia, entre outros (7). De facto, a redução da mortalidade dos recém-nascidos aumentou por seu turno o risco de desenvolver patologias que predis põem para SIC (7) (23).

Por outro lado, valores reportados no Reino Unido em 1990 apontavam para uma incidência de SIC que precisava de NP nessa região de cerca de 2 por cada 1 milhão de habitantes (9); a prevalência na Europa de NP (que tem como principal indicação a SIC) era, em 1997 de 4 milhões de habitantes (9).

Note-se que a incidência dentro de subgrupos específicos (grupo etário ou peso à nascença, por exemplo) também já foi estudada.

Efectivamente, a incidência de SIC em crianças prematuras (gestação <37 semanas) é muito superior à dos recém nascidos de termo (18) (22) (13), com incidências de 353,7/1000000 e de 3,5/100000 respectivamente (13).

Além disso, dentro da população neonatal, realizou-se um estudo de cohort nos EUA que determinou a incidência de SIC entre os 0,7-1,1% (13) nesta população com valores fortemente dependentes do peso (13) (18), tal como se pode verificar pelos dados seguintes:

dentro da população de recém-nascidos de muito baixo peso (“*very low birth weight*” < 1500g), um estudo realizado nos 16 *Neonatal Research Network Study Hospitals* reportou uma incidência de SIC em aproximadamente 0,1 a 1,6% dos indivíduos estudados. Não deve deixar de ser referida a existência de uma clara correlação inversa entre peso do recém-nascido e a Enterocolite Necrotizante (NEC): ou seja quanto menor era o peso, maior era a probabilidade de ter uma NEC – este é o aspecto que justifica que quanto menor é o peso do recém-nascido, maior é a probabilidade de se ter SIC (23).

Causas

As causas de SIC são muito diversas (13). Todavia, do ponto de vista mais generalista, definem-se dois tipos de causas principais: congénitas ou adquiridas (9) (18). A principal origem congénita é, sem dúvida, a atresia intestinal. As adquiridas são basicamente as causas que conduziram a ressecção cirúrgica (9).

O *Center for Advanced Intestinal Rehabilitation at Children’s Hospital* abrange uma população de mais de 200 crianças com SIC. Um cohort destes doentes demonstrou que as principais patologias foram a enterocolite necrotizante (NEC) (35%), atresia intestinal (25%), *gastrosquisis* (18%), volvo intestinal (14%), entre outras (13), valores semelhantes a outros trabalhos (4) (24). É interessante verificar que as principais causas

de SIC não têm uma correlação directa com as principais causas que conduzem a transplante intestinal, tal como se pode ler adiante.

Mais uma vez, tal como aos dados relativos à incidência e mortalidade, as causas de SIC variam consoante a faixa etária analisada (13). É interessante verificar que apenas 20% das SIC da população pediátrica se desenvolvem após o período neonatal (22).

Na população neonatal, as principais causas de SIC encontram-se representados na figura 1.

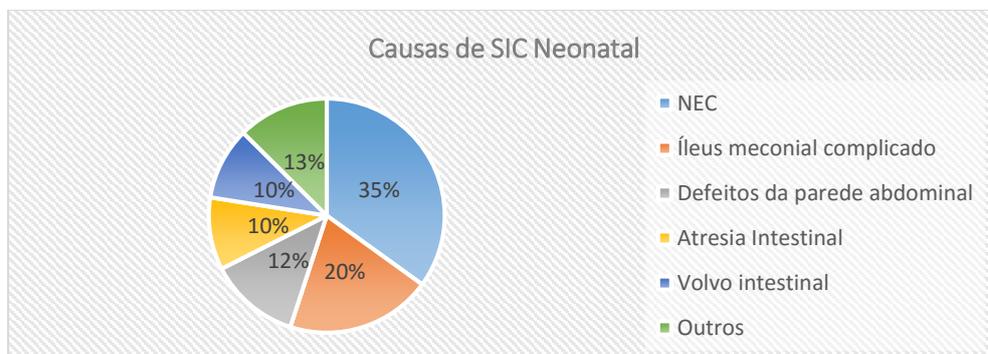


Figura 1 - Principais causas de SIC na população neonatal – adaptado de «Short bowel syndrome: epidemiology and etiology», 2010

Dentro da população neonatal, como se pode verificar, a NEC é a principal causa de SIC. A NEC depende muito do peso de nascença do doente, surgindo em 10% das crianças com baixo peso extremo (“*extremely low birth weight*” <1000g) (13) (23) e em 12% nos recém-nascidos com peso entre 500-750g. De facto, nestes doentes existe mesmo um aumento de 3% da incidência de NEC por cada aumento de 250g de peso (13). Note-se ainda que, dentro das SIC de causa cirúrgica em doentes com *very low birth weight* (<1500g), a NEC foi responsável, num estudo realizado entre 2002 e 2005, por 96% dos casos: os doentes prematuros têm muito mais risco de ter NEC e, por conseguinte, SIC (18) (23). Deve-se salientar que não existe uma associação estatisticamente significativa na relação baixo peso à nascença e risco para SIC, quando se controla a variável presença de NEC (23).

A NEC mantém-se como principal causa de SIC nas crianças até ao 1 ano de idade (23). Nas crianças até à pré-adolescência, a principal causa continua a ser a NEC, com valores médios de 30% dos casos na maioria dos trabalhos (22). Tal como para a SIC, estes valores têm tendência para aumentar pela melhoria dos cuidados de saúde (22). As restantes principais causas continuam a ser as doenças congénitas e perinatais, como as que estão representados na figura 1 (22). O volvo intestinal e o trauma também são reportados como as principais causas de SIC dentro da população não neonatal (22).

Focam-se agora as SIC com origem em patologias que necessitaram de uma ressecção intestinal cirúrgica. Um estudo realizado pela *University of Nebraska Medical Center* avaliou as diferentes patologias que levaram à necessidade de fazer uma ressecção intestinal extensa em doentes pediátricos. Do total de 112 doentes sujeitos a cirurgia durante 15 anos, 37 deveram-se precisamente à NEC, 36 a volvo intestinal, 23 por atresia intestinal e 16 por outra doença benigna (25), valores relativamente semelhantes aos apresentados anteriormente.

Note-se que existem alguns factores que determinam a predisposição dum indivíduo para desenvolver SIC pós cirúrgico. Estes são, por exemplo, o tamanho do segmento intestinal

que é retirado, a idade do doente à altura da cirurgia, o tamanho do restante intestino e cólon e a presença ou ausência de válvula ileocecal (9).

Mortalidade

Tal como em relação à incidência, não é fácil estimar a mortalidade da SIC (9) (18), sendo que a exclusão de mortes precoces em muitos estudos poderá subestimar a morte por esta patologia (18). Além disso, nem sempre é fácil seguir a longo prazo os doentes, sendo este um factor que compromete a análise da mortalidade (1) (22).

Em geral, a SIC tem uma mortalidade com uma distribuição bimodal (22) (13). O primeiro pico surge logo no período pós-operatório, estando relacionado com a intervenção cirúrgica realizada e com a própria doença de base (13). A mortalidade neste pico acontece com maior probabilidade nos doentes que fazem uma ressecção de mais de 75% do comprimento intestinal (22). O segundo pico surge mais tarde na história natural da doença, relacionando-se principalmente com a doença hepática associada à insuficiência intestinal (DHAI) e com a sépsis por infecção do catéter central (22) (13). Um estudo retrospectivo realizado em Ontário, no Canadá, com 175 recém-nascidos com patologia de foro cirúrgico, apontou a insuficiência hepática como principal causa de mortalidade da SIC (60%) (18), com os “mecanismos principais da doença”, como a insuficiência hepática, sépsis e disfunção multiorgânica, a causarem na globalidade 86.7% das mortes na SIC (18).

Especificamente em relação à população de recém-nascidos, os valores estimados de mortalidade no geral são de 37.5%, com valores relativamente estáveis nas últimas décadas (22).

Existem alguns factores que influenciam a mortalidade além dos já referidos. Por exemplo, um estudo retrospectivo realizado nos EUA demonstrou que a capacidade de descontinuar a NP tinha um grande impacto na mortalidade dos doentes: a sobrevivência a 5 anos nos doentes que abandonaram vs mantiveram NP foi de 95% vs 52% (13). Isto é justificado pelas causas de morte supracitadas do segundo pico de mortalidade.

Um outro estudo, retrospectivo, aponta a colestase e o comprimento intestinal ajustado à idade como os principais preditores de mortalidade nos doentes com SIC (4). De facto, doentes com bilirrubina máxima < 2.5 e > 2.5mg/dL tinham sobrevivências de 94.6%, e 51.2% respectivamente (4). Como será referido na secção *Indicações para a realização de Transplante Intestinal*, este critério parece já não ser assim tão importante actualmente (8).

Dentro da população de recém-nascidos com muito baixo peso (401-1500g), a presença de SIC causado pela NEC confere um pior prognóstico (23). Efectivamente, num estudo *cohort* já abordado anteriormente, as complicações da NEC foram a principal causa documentada nesta população, representando 61% das mortes (23).

Nutrição parentérica – a primeira linha terapêutica

A nutrição parentérica (NP) é, basicamente, a administração de calorias e nutrientes através duma solução por um acesso venoso. A NP, criada em 1968, trouxe grandes melhorias prognósticas aos doentes com SIC e insuficiência intestinal (4) (11) (26) (27). A NP é sem dúvida um tratamento *life saving* nos doentes com SIC (2) (28), sendo a terapêutica de primeira linha para os doentes com insuficiência intestinal (8) (29).

Os doentes com NP de longo prazo têm mortalidades documentadas que variam nos diversos trabalhos: os valores acabam por ser próximos, com valores a 1 e 5 anos de apenas 10 e 25% respectivamente (28), ou 14 e 25% a 2 e 5 anos (9).

Apesar de mais de 80% dos doentes que requerem NP não apresentarem qualquer problema relacionado com a mesma (26), esta não é uma técnica de todo provida de complicações e efeitos secundários. De facto, as mais importantes são a perda de acessos venosos, doença hepática associada à insuficiência intestinal (DHAI) (1) (7) (9) (14) (30); outras como a própria infecção do cateter venoso central e distúrbios electrolíticos também não podem ser menosprezados (27).

a) Doença hepática associada à insuficiência intestinal (DHAI)

Apesar da fisiopatologia desta entidade não estar totalmente definida, a maior parte das teorias aponta a entrega inicial de nutrientes directamente à circulação sanguínea e não ao tracto gastrointestinal e ao fígado como um dos potenciais factores desreguladores da função hepática. A DHAI pode, em última análise, evoluir para cirrose (26). Deve-se salientar que a maior parte das complicações surge durante as 4 semanas iniciais da NP, com as complicações mais graves a surgirem após as 16 semanas (9).

Na verdade, distúrbios da função hepática desenvolvem-se em 40-50% dos indivíduos em NTP, com 10% a desenvolver a DHAI (28). Quanto menor é a quantidade de intestino remanescente, maior é o risco de desenvolver uma falência hepática terminal (9). Um estudo americano aponta que 15% dos indivíduos em NP por mais dum ano desenvolvem falência hepática terminal (9) (31), e 50% ao fim de 5 anos (31), com uma taxa de mortalidade de 100% a 2 anos (9).

b) Perda dos acessos vasculares

Em geral, considera-se que as crianças apresentam um número limitado de acessos venosos: além dos acessos para catéteres epicutâneos não centralizados, existem 4-6 acessos venosos centrais. A perda de um desses acessos é definida como a trombose da veia em questão com incapacidade de recolocação do cateter (9).

Deve-se salientar que a mortalidade associada a infecção por catéteres tem vindo a diminuir (9).

Tipos de transplante intestinal e alguns dados técnicos cirúrgicos

O transplante intestinal (TI) é um procedimento que mostra como a Medicina se pode revestir dum carácter mágico.

Em primeiro lugar, a multidisciplinaridade inerente à avaliação destes doentes tem de ser valorizada. Efectivamente, os programas de transplante intestinal envolvem sempre equipas amplas com as mais diversas especialidades, entre as quais, cirurgiões, pediatras, gastroenterologistas, hepatologistas, cardiologistas, pneumologistas, nefrologistas, nutricionistas, psiquiatras, entre outros (9) (26).

Existem 4 tipos de procedimento: TI isolado; TI e hepático combinado (24) (30) (31); transplante multivisceral e o transplante multivisceral modificado (10) (26). Esta classificação baseia-se na utilização do transplante simultâneo ou não de intestino com fígado e/ou estômago (32).

O primeiro TI foi realizado em 1964 no *Boston Floating Hospital*. Apenas 20 anos depois se realizou o primeiro transplante Multivisceral (33).

1. Transplante Intestinal isolado

Neste tipo, transplanta-se unicamente intestino delgado (jejuno e/ou ileum) (26). Nalguns casos inclui-se também o transplante do cólon direito (10) (16).

Os principais candidatos a este tipo de transplante são aqueles que, apesar de terem uma insuficiência intestinal irreversível, ainda têm função hepática normal ou com doença hepática inicial e, nesse sentido, altamente reversível (5) (26) (31). No fundo, as principais causas para a realização do TI isolado são a «perda de acessos venosos (30) (31), episódios recorrentes de sépsis ou o desenvolvimento de doença hepática potencialmente reversível» (30).

Analisando a técnica cirúrgica, constata-se que este é o procedimento mais simples (31). Em termos de dadores, os transplantes podem ser obtidos a partir de dadores cadáver ou vivos (31). A maior parte dos transplantes intestinais isolados e multiviscerais utilizam órgãos de dadores cadáver (10) (24). De facto, na maioria dos países, apenas 1% dos transplantes utiliza dadores vivos, com os países asiáticos a serem a excepção (34% dos transplantes utilizam dadores vivos) (10).

Em relação ao dador cadáver, obtém-se o enxerto a partir da artéria mesentérica superior (AMS), um *Patch* da aorta e veia mesentérica superior (VMS) e veia porta proximal (VP) (31). Estes vasos são anastomosados aos do recipiente (31). Do ponto de vista do intestino, realiza-se uma anastomose proximal e uma ileostomia distal em ansa (5) (31), com ou sem anastomose ao cólon remanescente (5).

Em relação ao dador vivo, a técnica é muito semelhante à anteriormente descrita, removendo-se cerca de um terço do intestino do dador (31).

2. Transplante intestinal e hepático combinado

Neste tipo de transplante, os órgãos utilizados são, tal como o nome indica, o fígado e intestino delgado como um todo (10) (26) (31).

Normalmente, os principais candidatos a este tipo de transplante são aqueles que apresentam doença hepática irreversível relacionada com NP, juntamente com algum grau de insuficiência intestinal (5) (24) (26) (30) (31). A principal indicação surge na presença de doença hepática avançada, muitas vezes já com sintomatologia de hipertensão portal (16) ou cirrose (1).

Este tipo de transplante é cirurgicamente bastante complexo, estando associado aos riscos do transplante hepático e do intestinal (30), que se discutem adiante. Em relação à técnica utilizada, é necessário anastomosar a parte da veia porta que não foi excisada e uni-la à VCI (veia cava inferior), fazendo um shunt porto-cava (opção mais simples) ou uni-la à veia porta do fígado e intestino que serão transplantados («piggy backed») (31). Do ponto de vista da via biliar, existem também duas opções: anastomose da via biliar do novo fígado à remanescente ou por uma ansa em y de Roux criado a partir do intestino que será transplantado (31). Do ponto de vista intestinal, a parte proximal é anastomosada de forma término-terminal ao jejuno remanescente ao nível do ângulo de treitz (5); a parte distal ou termina numa ileostomia ou é anastomosada ao cólon remanescente, através duma ileostomia em ansa (5).

3. Transplante Multivisceral

Este tipo de transplante é bastante complexo, envolvendo obrigatoriamente o transplante de intestino, fígado e estômago (10) (24) (32), podendo envolver outros órgãos abdominais, nomeadamente, duodeno e pâncreas (10). O transplante multivisceral acaba por estar reservado para os doentes com patologia multi-orgânica ou com trombose venosa esplâncnica total, por exemplo (16) (24). É também utilizado em doentes com patologia difusa intestinal, como a polipose intestinal ou a síndrome de Gardner associados a doença hepática (26).

Do ponto de vista técnico, tem uma grande vantagem em relação ao transplante intestinal e hepático combinado: ao incluir intestino, possivelmente duodeno, fígado e cabeça do pâncreas, toda a via biliar está já incluída nos órgãos dadores, não sendo necessária qualquer tipo de anastomose alternativa (31).

4. Transplante Multivisceral Modificado

Este tipo de transplante é em tudo semelhante ao anteriormente descrito, excluindo-se o transplante hepático e mais uma vez com a obrigatoriedade de se incluir o transplante de estômago (5) (10) (26) (32).

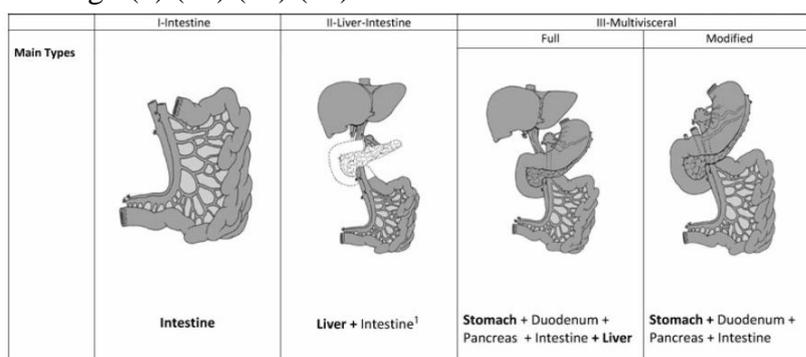


Figura 2 - Representação esquemática dos principais tipos de transplante intestinal – retirado de «The Small Bowel Contained Allografts: Existing and Proposed Nomenclature», 2011

Transplante Hepático isolado

Além dos tipos de transplante aqui apresentados, existe uma outra opção, que consiste no transplante hepático isolado (34). Este tipo não se insere directamente no tema deste trabalho, mas parece-me importante referi-lo. O transplante hepático isolado é realizado nos doentes com SIC e DHAI em que se supõe que existe uma margem de adaptação do intestino que permite a passagem de NP para nutrição entérica, ao mesmo tempo que não existem intestinos disponíveis para transplante (34).

Percepção sobre o transplante intestinal – um olhar sobre a opinião médica

Antes de aprofundarmos o papel actual do transplante intestinal, analisamos a percepção que diversos profissionais na área da saúde têm sobre este assunto. Para tal, recorreremos especificamente a um estudo publicado em 2012 no *Journal of Medical Ethics*, que abordava precisamente esta matéria (19). Neste estudo fez-se um inquérito a 2900 neonatologistas e a 500 cirurgiões pediátricos, e tentou-se conhecer qual era o seu «conhecimento e atitudes relativamente ao transplante intestinal em crianças com SIC grave» (19).

Em termos de estimativa da mortalidade a 5 anos de um doente que foi submetido a um transplante intestinal pós-NEC, verificou-se que os «cirurgiões tinham quatro vezes mais probabilidade de sobrestimar a sobrevivência do que os neonatologistas (48 vs 10%)»; além disso, os profissionais de centros onde o transplante intestinal está disponível tinham também uma maior tendência a sobrestimar esta sobrevivência pós-transplante.

Um resultado deste inquérito que me parece interessante é que 90-95% dos participantes acham que deve ser possível iniciar-se NP com o objectivo de se realizar mais tarde um transplante intestinal. Todavia, apenas 33% dos inquiridos ofereciam sempre/quase sempre esta opção aos seus doentes, sendo que 30% raramente ou nunca a ofereciam. Tal como nos resultados anteriores, mais uma vez os cirurgiões pediátricos tinham mais tendência a oferecer esta opção do que os neonatologistas.

Apesar dos resultados apresentados já serem suficientemente elucidativos sobre o (des)conhecimento sobre a temática em análise, o inquérito mostra como esta diferente percepção dos inquiridos se transforma numa disparidade total ao nível de prática clínica. Pediu-se aos inquiridos para considerarem um exemplo: têm um prematuro, aparentemente saudável, que desenvolve NEC total com confirmação intraoperatória. As formas de actuação propostas variaram de forma significativa: 30% encerrariam o abdómen sem remoção do intestino, oferecendo apenas cuidados paliativos e informando a família que a criança não iria sobreviver – esta era uma opção escolhida maioritariamente pelos neonatologistas; 30% removeriam o intestino afectado, dando de seguida aos pais a possibilidade de escolherem entre cuidados unicamente paliativos, terapêutica de suporte de vida para possível transplante ou 24-48 horas de terapêutica de suporte enquanto tomavam uma decisão; apenas 0,5% dos inquiridos achou que se deveria remover o intestino afectado e informar os pais que a criança iria ficar definitivamente em terapêutica de suporte a aguardar transplante (19).

Como percebemos, estes resultados revelam que muito está ainda por definir. Será interessante então tentarmos responder a algumas das perguntas que foram feitas neste inquérito e não só, mas agora com dados baseados em evidência científica e não nas opiniões reveladas pelo inquérito descrito.

Dados concretos – alguns resultados do transplante intestinal

Generalidades

Antes de se fazer uma análise profunda sobre os resultados do transplante intestinal nas últimas décadas, é importante sabermos uma ideia-chave essencial:

O transplante intestinal já é actualmente considerado o «tratamento padrão em doentes com insuficiência intestinal que não conseguiram ter reabilitação intestinal» (24).

Ou seja, o transplante intestinal já não é apenas uma intenção; já é uma acção. Saliento que, apesar de poder ser um procedimento ainda não totalmente conhecido para alguns profissionais na área da saúde (*vide* resultados do inquérito analisado anteriormente), já em 1999 se considerava que «o transplante intestinal era a única alternativa *life-saving* para os doentes que não respondem à NP» (5) (27) (29). Trabalhos recentes, apontam já como possível indicação para transplante intestinal o facto de não se conseguir manter uma boa qualidade de vida com NP (5).

Apesar do TI ser a «a forma menos comum de transplante de órgão» (5), o número de procedimentos tem vindo a aumentar progressivamente desde 1994 (9) (31) (35), tendo o seu valor duplicado na última década (5) (11). Contudo, desde 2008, o número de transplantes inverteu esta tendência com uma diminuição do número de casos, tal como se pode observar na imagem seguinte retirada do Intestinal Transplant Registry Report (ITRR) (5) (10). Note-se que o ITRR engloba todos os transplantes intestinais realizados desde 1985 até 2013, em 82 programas: realizaram-se 2887 transplantes em 2699 doentes (10). Os autores deste trabalho presumem que o ITR deverá incluir cerca de 95% de todos os transplantes realizados em todo o mundo (10), o que demonstra bastante bem a sua importância.

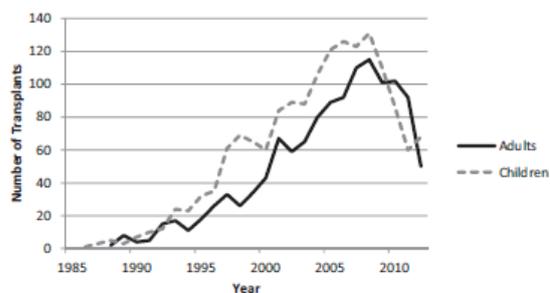


Figura 3 - Número anual de transplantes Intestinais Isolados e Multiviscerais entre 1994-2008 – imagem retirada de «Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends», 2015

Avaliar o verdadeiro impacto do transplante intestinal acaba por não ser simples. De facto, ainda não existem ensaios clínicos randomizados onde se compare directamente o transplante intestinal com outras terapêuticas: a maior parte dos dados baseia-se em análises retrospectivas feitas em registos nacionais e internacionais, por exemplo (35). Todavia, tal como se pode inferir pela premissa inicial desta secção, os resultados têm sido relativamente animadores.

De facto, já se demonstrou que o transplante intestinal pode melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida (7). Além disso, e respondendo à primeira pergunta do inquérito referido na secção anterior: «Qual é a mortalidade a 5 anos de um transplantado pós NEC?» a resposta é 45% (19).

Durante os anos 90, os resultados não conseguiam atingir os valores de sobrevivência que o transplante de outros órgãos atingia (7). Contudo, desde 2005 que existem diversos centros que têm apresentado cada vez melhores resultados em relação ao transplante intestinal (7), resultados esses já bastante mais aproximados dos que se observam noutros transplantes, como o transplante cardíaco e hepático (30). Uma revisão feita em 1995, que pretendia observar os transplantes intestinais realizados em vários centros de transplantação no mundo entre 1985 e a data em questão, mostra um dado ainda mais interessante: mesmo nos anos pré-2005, em relação a resultados a curto prazo, o transplante intestinal já se aproximava dos resultados de transplante pulmonar à época (36). Apesar disso, o transplante intestinal ainda não é tão realizado como muitos dos outros tipos de transplante. Por exemplo, TI no Japão só foi efectuado em 1996, sendo que em Junho de 2011 o número era apenas de 24 (7).

Exploramos, de seguida, diversos pontos importantes para compreendermos melhor o papel do transplante intestinal.

Tipos de transplante intestinal utilizados

Em relação ao tipo de transplante intestinal utilizado, os números variam de acordo com os centros em análise.

Num trabalho realizado em 1995, recolheram-se os dados de 24 centros de transplante intestinal, criando-se uma base de dados com os resultados dos mesmos realizados entre 1985-1995 (36). No total, realizaram-se 180 transplantes, em 170 indivíduos, dos quais 120 (66%) eram crianças (36). Em termos de tipo de transplante utilizado, 38% receberam apenas intestino delgado com ou sem cólon; 46% receberam transplante intestinal e hepático em simultâneo; 16% eram multiviscerais.

Por outro lado, num estudo retrospectivo que avaliava os resultados dos transplantes realizados a 852 crianças (< 21 anos) entre 1991 e 2008, documentados no *United Network for Organ Sharing intestinal transplant database* (11), 54% eram do sexo masculino e a média de idades era de aproximadamente 1 ano. Neste caso, 69% das crianças, realizaram transplante intestinal e hepático combinado, enquanto os restantes 31% realizaram transplante intestinal isolado (11).

Neste trabalho em particular, verificou-se que o transplante intestinal e hepático combinado estava associado a maior mortalidade, quando comparado com o transplante intestinal isolado, mesmo após ajuste para sexo, idade e diagnóstico de base (11). Resultados semelhantes tinham sido já relatados num estudo retrospectivo de 1999, com sobrevivências a 1 e 2 anos, respectivamente para o transplante intestinal isolado de 82.4% e 73% e para o combinado 31.5% e 14.2% (27).

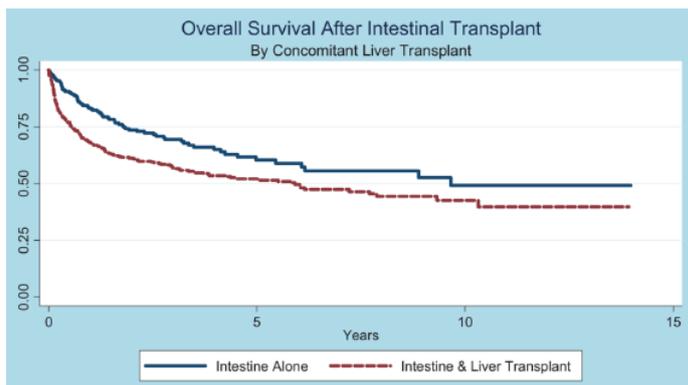


Figura 4 - Mortalidade Transplante intestinal e hepático combinado vs Intestinal Isolado- retirado de «Outcomes in Children After Intestinal Transplant», 2010

Por outro lado, em estudos que englobam apenas resultados um pouco mais recentes, o número de transplantes intestinais isolados tem aumentado em relação aos procedimentos combinados.

Num estudo Japonês, de menor escala, observaram-se resultados do transplante intestinal, realizados entre 1996 e 30 Junho de 2012, neste país (7). O número total foi de apenas 14 transplantes, em 13 doentes. Neste trabalho refere-se que só 1 dos doentes recebeu transplante simultaneamente intestinal e hepático; os restantes receberam transplante intestinal isolado (7).

Outro trabalho, de maior escala, centra-se nos 500 transplantes intestinais realizados em 453 doentes (crianças e adultos) num único centro em Pittsburgh entre 1998 e 2008 (33). Este estudo tem uma amostra considerável sendo que 44% dos doentes fizeram transplante intestinal isolado, 31% transplante intestinal e hepático combinado e 25% multivisceral (incluindo modificado) (33).

O ITRR acaba por se aproximar dos resultados expostos, revelando que há cada vez mais a tendência para se realizar o transplante intestinal isolado, com uma diminuição dos valores do transplante intestinal e hepático combinado (10), tal como se pode observar na figura seguinte.

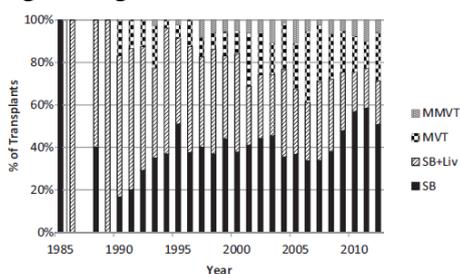


Figura 5 - Tipos de transplante Intestinal utilizados – imagem retirada de «Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends», 2015; (MMVT - Transplante Multivisceral Modificado; MVT - Transplante Multivisceral; Sb+Liv - Transplante Intestinal e hepático combinado; SB - Transplante Intestinal Isolado)

Patologias com indicação para transplante intestinal

De acordo com o ITRR, as causas de SIC em Pediatria que levaram à realização do Transplante Intestinal não têm sofrido alterações muito significativas ao longo do tempo (10). Tal como se pode observar pela imagem, de acordo com este registo, a SIC corresponde a 63% das indicações para transplante, com o *gastrosquisis* a corresponder a 22% do total de casos, seguido do *volvulo intestinal* (16%), NEC (14%), entre outros (10).

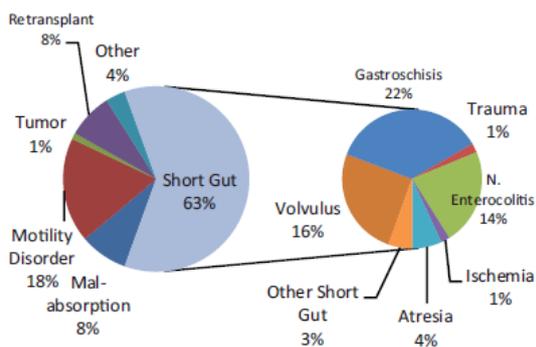


Figura 6 - Patologias que conduziram à realização de transplante – imagem retirada de «Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends», 2015

Estes valores acabam por ser semelhantes em muitos dos trabalhos. No estudo de 1985-1995 referido anteriormente, a SIC também era a principal indicação para realização do transplante intestinal (36); no estudo Japonês, esta era também a indicação *major*, correspondendo a 50% dos casos (7).

Em relação aos resultados obtidos a partir do *United Network for Organ sharing intestinal transplant database*, os diagnósticos mais comuns que levaram ao transplante eram também próximos dos descritos: *gastrochisis* (24%), NEC (15%), volvo intestinal (14%), outras causas de SIC (19%), síndrome do intestino funcional (16%) e doença de *Hirschsprung* (7%) (11).

Um dos dados mais interessantes neste trabalho foi verificar uma possível relação entre o diagnóstico de base e o tipo de transplante intestinal realizados. De facto, quase 90% dos indivíduos com NEC necessitou de transplante intestinal e hepático combinado, enquanto tal só se passou em 60% dos indivíduos com volvo intestinal (11).

Os resultados deste estudo foram também inovadores porque basicamente conseguiram demonstrar que existe uma correlação estatisticamente significativa entre diagnóstico de base que conduziu ao transplante e resultados a longo prazo do mesmo (11). De facto, o diagnóstico de volvo intestinal estava associado a menor taxa de mortalidade pós transplante, mesmo com os resultados ajustados em relação ao sexo, peso e transplante hepático simultâneo (11).

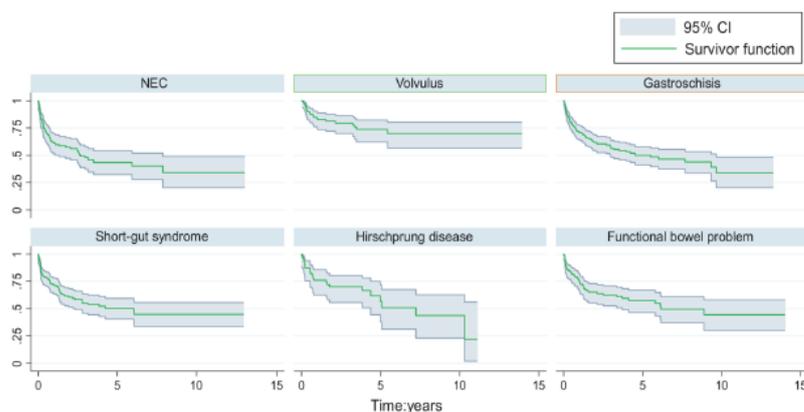


Figura 7 - Comparação da sobrevivência por diagnóstico pós transplante – retirado de «Outcomes in Children After Intestinal Transplant», 2010

Dados semelhantes foram obtidos noutros trabalhos. Com efeito, num estudo realizado em 1999, 257 crianças (média de idades de 3.4 anos) foram avaliadas para possível realização de transplante intestinal, com apenas 82 (32%) a serem submetidas ao

procedimento (27). É interessante verificar que o transplante intestinal por causas ditas cirúrgicas (*gastrosquisis*, NEC, volvo, atresia intestinal, trauma) tinha maior mortalidade do que o por causas não cirúrgicas (doença de *Hirschsprung*, pseudo-obstrução, entre outros); os valores de sobrevivência a 1 e 2 anos eram de 45% e 37% para o primeiro caso e 59.5% e 54.9% para o segundo, respectivamente (27).

A doença com pior prognóstico era a NEC (sobrevivência a 1 e 2 anos de 28.7% e 14.4%, respectivamente), seguida pelo volvo intrauterino e neonatal. A doença com melhor prognóstico foi a doença de *Hirschsprung* (27).

Nutrição parentérica e alimentação entérica

De acordo com o ITRR, dos doentes que foram seguidos mais de 6 meses após o transplante intestinal, apenas 25% destes ficou a necessitar de NP total ou parcial; 67% pararam totalmente a NP (os restantes 8% apresentam um resultado desconhecido) (10). Estes valores são próximos aos do trabalho de 1985-1995: à data de conclusão do mesmo, 78% dos sobreviventes (50% dos participantes) tinham interrompido NPT e iniciado nutrição oral total (36).

Pela análise de outros trabalhos, verifica-se que os resultados acabam por ser variáveis. De facto, no estudo Japonês analisado, todos os indivíduos transplantados ficaram independentes de NP pós-transplante, apesar de dois terços continuarem a requerer suporte hídrico intravenoso contínuo ou intermitente (7).

Mortalidade e rejeição do enxerto

Os avanços cirúrgicos e de imunossupressão têm melhorado muito os resultados do transplante intestinal (5) (37). Resultados do ITRR mostram que a sobrevivência tem vindo a aumentar progressivamente (10) (24), tal como se pode observar na figura 8. Dados de 2015 mostram que a sobrevivência a um ano pós-transplante é de cerca de 76% (5) (10). Em 2007, 15 anos era o tempo máximo de sobrevivência de um indivíduo transplantado, estando o mesmo ainda vivo na altura (9), o que revela esta melhoria de resultados. Dados de 2005 mostravam já mortalidades a 1 ano para transplante intestinal em geral (engloba população pediátrica e adulta) de <10% (31).

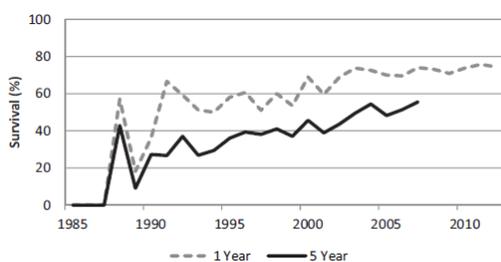


Figura 8 - Sobrevivência a 1 e 5 anos – retirado de «Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends», 2015

No estudo realizado em 1985-1995, metade dos receptores do transplante acabaram por morrer (84 dos 170 doentes), pelas causas a seguir apresentadas (36), o que revela bem a evolução que se viveu nas últimas décadas.

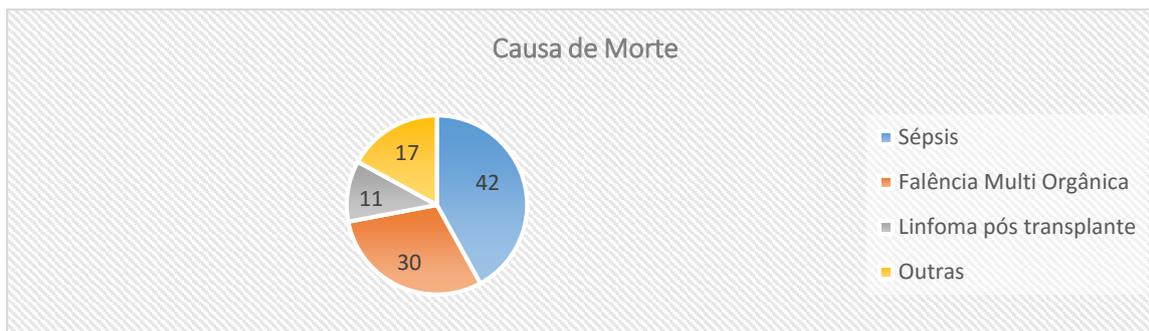


Figura 9 - Causas de morte pós transplante (%) - 1985-1995 – adaptado de «Current results of intestinal transplantation», 1996

No trabalho realizado no Japão, a sobrevivência do doente acabou por ser relativamente superior ao estudo anteriormente discutido, com sobrevivência aos 5 e 7 anos de 77 e 57%, respectivamente (7); no total, 5 dos indivíduos morreram.

A sobrevivência a 1 ano dos enxertos de origem em cadáver foi superior aos de origem dador vivo (80% e 50% respectivamente) (7). Note-se que a sobrevivência a 1 e 5 anos dos enxertos aumentou nos últimos 5 anos do estudo: era 83% e 83% entre 2006-2011 e de 63% e 38% entre 1996 e 2005 (7).

Por outro lado, no trabalho dos 500 transplantes realizados em Pittsburgh, os resultados apresentam-se adaptados na tabela seguinte (33).

Sobrevivência (%)	1 Ano	5 Anos	10 Anos	15 Anos
Indivíduo	85	61	42	35
Enxerto	80	50	33	29

Tabela 1 - Sobrevivência a 1,5, 10 e 15 anos dos indivíduos e dos enxertos – adaptado de «Five Hundred Intestinal and Multivisceral Transplantations at a Single Center», 2009

Dos resultados apresentados, salienta-se que os receptores em idade pediátrica entre os 2-18 anos tinham a melhor sobrevivência a longo prazo e que o transplante intestinal e hepático combinado apresentou os melhores resultados (33), resultados contraditórios com alguns dos trabalhos abordados anteriormente.

Um dado importante é que a mortalidade em lista de espera para transplante é elevada, em comparação com a de outros órgãos, sendo 3 vezes superior à dos candidatos a transplante hepático, por exemplo (5).

Tal como já foi dito e demonstrado, é interessante verificar que o diagnóstico de base poderá ter implicações na sobrevivência dos doentes (11) (27). Outros factores têm também sido analisados:

Em relação a continuidade do tracto gastro intestinal vs estoma cirúrgico, não se observou diferenças na sobrevivência (27), resultado semelhante em relação à presença/ausência de válvula ileocecal (27). Por outro lado, a gravidade da doença histopatológica hepática tem um impacto importante, estando correlacionado com pior sobrevivência em geral, não se tendo feito uma avaliação específica para os doentes transplantados ou não (27).

Um dos aspectos que mais tem contribuído para o aumento da sobrevivência dos doentes alvos de Transplante Intestinal é o tipo de **Imunossupressão** utilizada (5). Este é um tema complexo e que não se encontra totalmente dentro do âmbito deste trabalho, pelo que focamos apenas alguns aspectos essenciais.

Enquanto antigamente a maior parte das mortes decorria da rejeição aguda do enxerto, tal já não se passa hoje em dia (31). É mesmo possível observar alterações do padrão de sobrevivência à medida que se vão iniciando novas combinações imunossupressoras (31) (33).

A Ciclosporina (1978) foi um dos primeiros imunossupressores a ser introduzido, seguida do Tacrolimus (1989) (5) (36).

Tal como pode ser observado nas tabelas seguintes (adaptadas a partir do trabalho já referido anteriormente realizado entre 1985-1995 (36)), a introdução do Tacrolimus, trouxe claras vantagens em relação à Ciclosporina; a ciclosporina levava, na verdade a altas taxas de rejeição e sépsis (5) (36).

Ciclosporina		
Tipo de Transplante	Sobrevivência Enxerto/doente a 1 ano (%)	Sobrevivência Enxerto/doente a 3 anos (%)
Intestinal isolado	17/57	11/50
Intestinal+Hepático	44/44	28/28
Multivisceral	41/41	41/41

Tacrolimus		
Tipo de Transplante	Sobrevivência Enxerto/doente a 1 ano (%)	Sobrevivência Enxerto/doente a 3 anos (%)
Intestinal isolado	65/83	29/47
Intestinal+Hepático	64/66	38/40
Multivisceral	51/59	37/43

Tabela 2 - Resultados do Transplante Intestinal 1985-1995 – adaptado de «Current results of intestinal transplantation», 1996

Note-se que, mesmo a utilização dum esquema imunossupressor baseado em Tacrolimus e esteroides, levava a altas taxas de morbimortalidade; estes valores eram realmente tão elevados que, por exemplo, no trabalho dos 500 transplantes realizado em Pittsburgh referido anteriormente, se suspendeu mesmo a realização de transplantes intestinais enquanto não fosse encontrada uma nova alternativa (33). É interessante verificar que, com este tipo de imunossupressão, a principal causa de morte passou a ser não a rejeição aguda, mas sim as infecções (31).

Entretanto, outros fármacos têm sido introduzidos, como terapêuticas de indução de imunossupressão, como a Ciclofosfamida ou Daclizumab (33). Outras medidas para diminuir as taxas de rejeição incluíam melhorias na monitorização pós transplante de infecções por EBV e CMV e a não transplantação de órgãos de doadores CMV positivos para receptores CMV negativos (33).

A imunossupressão actualmente mais utilizada envolve duas fases (5):

- Indução: Bloqueador Il-2 ou produto anti-linfócitos ou anticorpo monoclonal anti-CD52
- Manutenção: Tacrolimus (com ou sem inibidor mTOR).

Qualidade de vida pós-transplante

Duração de vida não é igual a qualidade de vida, nem para o doente nem para a família do mesmo (37). O conceito *Health-related Quality of Life* (HRQOL – qualidade de vida relacionada com a saúde) tem como definição o “impacto da doença nos aspectos físicos, sociais e psicológicos da vida dum indivíduo e na sensação de bem-estar” (37).

Já existem alguns trabalhos que se focam nesta matéria. De facto, através da entrega de questionários validados (CHQ e PedsQL4.0 - vide anexos (38) (39)) para a análise da

HRQOF a 24 doentes em idade pediátrica (idade média de 6 anos; indicação primária para transplante: 42% por *gastrosquisis*; 92% incluíam transplante hepático) e aos seus pais, obtiveram-se os seguintes resultados (37):

Em relação ao questionário CHQ (*Child Health Questionnaire*), constatou-se que não existiam diferenças significativas entre crianças ditas saudáveis, em comparação com as crianças transplantadas; em relação ao questionário PedsQL4.0, nos parâmetros *funcionamento escolar* e *saúde psicossocial*, os resultados foram significativamente menores nos indivíduos transplantados (37). Faz algum sentido esta percepção mais negativa sobre o funcionamento escolar, atendendo ao tempo que as crianças perderem de escola por estarem a efectuar procedimentos médicos (37).

É interessante verificar que em relação aos pais de crianças transplantadas, os resultados foram francamente inferiores no CHQ em relação a alguns parâmetros, nomeadamente *percepção geral sobre saúde*, *impacto nas emoções parentais* e *impacto no tempo parental*, quando em comparação com pais de crianças saudáveis (37). Obtiveram-se resultados semelhantes com o PedsQL4.0.

É complexo tentar explicar as diferenças de percepção entre as crianças e os seus pais. Algumas das hipóteses avançadas, incluem o facto de a criança muitas vezes olhar para si como saudável, não o colocando em perspectiva em relação às outras crianças; além disso, a criança na altura da resposta ao questionário poderá já estar fora do período de maior intensidade terapêutica, o que representa, de facto, uma melhoria na qualidade de vida (37).

Não existem estudos, à data de realização deste trabalho, que comparem a qualidade de vida de indivíduos em idade pediátrica em NP em casa vs pós-transplante intestinal. Contudo, poder-se-á tentar extrapolar alguns dos resultados obtidos na população adulta para a população pediátrica. Também através da aplicação de questionários validados se avaliou esta problemática, em que se verificou que os indivíduos transplantados demonstraram ter uma melhor pontuação em parâmetros como *férias/viagens*, *fadiga* ou *sintomas gastrointestinais*, *prazer de comer* (29), quando em comparação com os indivíduos em NP.

Uma história à parte: transplante hepático isolado em doentes com SIC

Apesar de o transplante intestinal e hepático combinado estar já definido como terapêutica para indivíduos com SIC e DHAI, a verdade é que a sobrevivência das crianças com menos de dois anos não é a melhor (28). A longa espera por órgãos de tamanho apropriado e mortalidade associada e a doença rapidamente progressiva no fígado ainda imaturo tornam premente a procura duma alternativa (28). De facto, o transplante hepático isolado poderá permitir que o processo de adaptação intestinal seja reiniciado e que a autonomia entérica seja totalmente adquirida (28).

O *Birmingham Children's Hospital* fez um estudo retrospectivo em que avaliou os resultados de 8 das 14 crianças que sobreviveram mais de três anos a um transplante hepático para SIC e DHAI, realizado entre 1998 e 2005 (40). Dois factores eram determinantes para que esta opção fosse oferecida aos doentes (40):

1. Previsão de que o Intestino Delgado teria capacidade de adaptação, o que permitiria a transição de nutrição parentérica para entérica
2. Pouca oferta de órgãos compatíveis em termos de tamanho no Reino Unido

Outras vantagens hipotéticas da oferta do transplante hepático isolado foram a necessidade dum regime imunossupressor menos intenso nestes casos (com menores complicações pós-transplante) e que um fígado maduro dum dador poderia resistir melhor aos efeitos adversos da NPT do que o fígado imaturo do receptor (28).

Os critérios para incluir os doentes na lista para transplante hepático isolado foram os seguintes (28).

- DHAI progressiva com bilirrubina sérica > 200 micromol/L por > 4 semanas
- Fibrose moderada a grave em biópsia hepática com evidência clínica e radiológica de Hipertensão Portal
- Pelo menos 30 cm de intestino funcional intacto, com ou sem válvula ileocecal
- Capacidade de tolerar > 50% das necessidades energéticas diárias com alimentação entérica

Os resultados deste estudo retrospectivo são muito interessantes: 5 das 14 crianças conseguiram fazer a transição para nutrição entérica (numa média de 10 meses pós-transplante hepático), sendo que 3 deles tiveram mesmo a capacidade de transitar para alimentação oral total e os restantes 2 continuaram a necessitar de sonda nasogástrica 121 e 89 meses depois do transplante (40). As restantes 3 das 8 crianças sobreviventes entraram em insuficiência intestinal irreversível pós transplante, sendo que duas delas receberam transplante intestinal posteriormente e a terceira, à data da avaliação, se encontrava a fazer NPT.

Um aspecto interessante a destacar sobre este trabalho é o facto de o tempo médio em lista de espera para transplante hepático isolado foi de 16.5 dias, num intervalo entre 3-100 dias. Pelo contrário, o tempo médio em lista de espera para transplante intestinal e hepático combinado foi de 88 dias (entre 23 e 480 dias), o que revela sem dúvida a importância da primeira opção para alguns doentes (28).

Outro aspecto a salientar é que, neste mesmo centro de transplante, a sobrevivência a 3 anos para o transplante hepático isolado vs intestinal e hepático combinado foi de 64% e 48%, respectivamente.

Complicações do transplante intestinal

Complicações Cirúrgicas

Em cerca de 50% dos transplantes ocorrem complicações relacionadas com o procedimento cirúrgico (9).

As principais complicações encontram-se listadas seguidamente (9):

- Hemorragia pós-operatória, resultante normalmente da coagulopatia e/ou da hipertensão portal, já existentes nestes doentes pela DHAI
- Complicações vasculares, as quais não são de todo comuns
- Complicações biliares, as quais são normalmente um problema precoce
- Outras, como das anastomoses intestinais no pós-operatório.

Infecções

As infecções são comuns (24) e tornaram-se a principal causa de morbimortalidade nos doentes transplantados (5) (9) (31), após a introdução do Tacrolimus como terapêutica imunossupressora (31). Relata-se que, na população pediátrica alvo de transplante, a taxa de infecções atinja os 90%, com uma média de 5 infecções por criança (24); quase todos os indivíduos transplantados têm pelo menos uma infecção (31).

As infecções representam 70% das mortes pós transplante e devem-se sobretudo aos elevados graus de imunossupressão utilizados nestes doentes (9). A infecção mais frequente é a do CMV (9), ocorrendo num terço dos transplantados, (31) mas acaba por ser tratada com sucesso em 90% dos casos (9). Por outro lado, a infecção por EBV e os distúrbios linfoproliferativos pós transplante são comuns na população pediátrica (24): a infecção por EBV surge em 20% dos transplantados e tem grande importância na mortalidade (9). Ocorre mais em transplantes intestinais isolados do que nos transplantes intestinais e hepáticos combinado (24). Em relação aos distúrbios linfoproliferativos pós transplante, são a neoplasia pós transplante mais comum, surgindo em 13% dos transplantados (5). Esta patologia é uma neoplasia de linfócitos B estimulada pela infecção por EBV.

Rejeição do Transplante

Apesar das terapêuticas imunossupressoras serem cada vez mais potentes e da rejeição aguda estar a diminuir de incidência (31), esta continua a ser um obstáculo à sobrevivência a longo prazo dos doentes e enxertos (24).

A incidência de rejeição aguda no transplante intestinal tem valores variáveis entre os diversos trabalhos, variando entre os 50% (5) (24) e os 90% (9) dos transplantes em idade pediátrica com valores de 79% e 71% para transplante intestinal isolado e intestinal e hepático combinado, respectivamente (9).

É interessante verificar, portanto, que o fígado poderá ter um papel protector (24) (31), dado que a rejeição aguda ocorre em menor grau nos doentes em que o fígado também é transplantado, em comparação com o transplante intestinal isolado (24).

Esta rejeição aguda, em 66% dos indivíduos (9) ocorre predominantemente nos primeiros 90 dias pós transplante (5) (9) (24) (31).

Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (GVHD)

A **GVHD** tem valores mais baixos do que inicialmente previstos (31) sendo, na maioria dos centros, menor que 10% (24). É normalmente auto-limitada e com resolução espontânea (9), manifestando-se como um exantema cutâneo. Em geral, trata-se com um aumento da imunossupressão (31), mas não existe ainda consenso (41).

É mais comum após o transplante multivisceral, em comparação com o transplante intestinal isolado (24) (41), com valores aproximados de 12% e 5% respectivamente (41). Note-se que, num estudo retrospectivo realizado num único centro em Gotemburgo, dos 26 indivíduos transplantados, 5 tiveram o diagnóstico de GVHD: tal apenas se verificou nos casos de transplante multivisceral (41). Deve-se sublinhar que dos 26 indivíduos, apenas 8 eram crianças.

Indicações

O transplante intestinal tornou-se o tratamento definitivo para doentes com insuficiência intestinal que não toleram NP (5) (7) (24) (5), tendo como principais objectivos a descontinuação da mesma e a autonomia por alimentação oral (5). Tal decorreu, em 2001, da aprovação por parte *US Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) do TI para os doentes com insuficiência intestinal e complicações relacionadas com a NP (24). Juntando os critérios apresentados em diversos trabalhos, listam-se, de seguida, as principais indicações para transplante na última década (5) (7) (8) (9) (24) (31):

- Presença de doença hepática avançada associada à NP, com bilirrubina plasmática >3-6mg/dL e sinais de hipertensão portal, ou coagulopatia por diminuição da capacidade sintética hepática;
- Perda de mais de 50% acessos venosos centrais convencionais;
- Sépsis recorrente relacionada com os catéteres (2 episódios de sépsis por ano ou um episódio único de sépsis fúngica ou choque séptico ou ARDS);
- Períodos recorrentes de desidratação grave ou anomalias metabólicas;
- Alto risco de morte secundário à doença de base (por ex., *Ultra Short Bowel*) – este critério apenas é referido por Burghardt et al.;
- Tamanho do intestino <25cm, sem válvula íleo-cecal (unicamente referido em Rivera et al.);
- Insuficiência intestinal com morbidade e baixa qualidade de vida (também unicamente referido em Rivera et al.);

Por estes critérios apresentados, e tal como afirmavam DeLegge et al. em 2007, o transplante intestinal ainda não é uma alternativa para os doentes que estão a tolerar a NP (9) (27). Com efeito, apesar de a sobrevivência à época de TI ser de 70% em 3 anos, os doentes estáveis tratados em casa com NP tinham uma sobrevivência superior: 90% em 3 anos (9). O TI é portanto uma indicação primária para quem tem uma insuficiência da NP, por esta apresentar muito mau prognóstico: >80% de mortalidade num ano (9).

Contudo, é importante estabelecer o exacto momento em que se faz referência para o TI: de facto, as longas listas de espera por falta de dadores compatíveis, poderão ter consequências nefastas para o receptor (27): o TI intestinal é realizado com maior segurança em doentes com acessos venosos centrais disponíveis e com função hepática normal (7). Nessa linha, quanto menor é o tempo de espera, menor é a probabilidade de se necessitar de um TI e hepático combinado (com pior prognóstico (11) (27)) e maior é a sobrevivência em geral (9). Por exemplo, em 1999, de acordo com Bueno et al., o tempo médio em lista de espera era de 10 meses, com uma sobrevivência média dos doentes de cerca de 9.2 meses (27); além disso, Mazariegos et al. revelaram algumas melhorias nestes resultados em 2008, tal como se pode observar na figura 9: por exemplo, o tempo de espera para transplante diminuiu de uma média de 313 dias em 1999 para 148 dias em 2009 (42). Por outro lado, 2016 Rivera et al. salientam que continua a existir uma alta taxa de mortalidade para os doentes que são referenciados tardiamente para possível TI, com cerca de 251 mortes por cada 1000 doente em lista de espera.

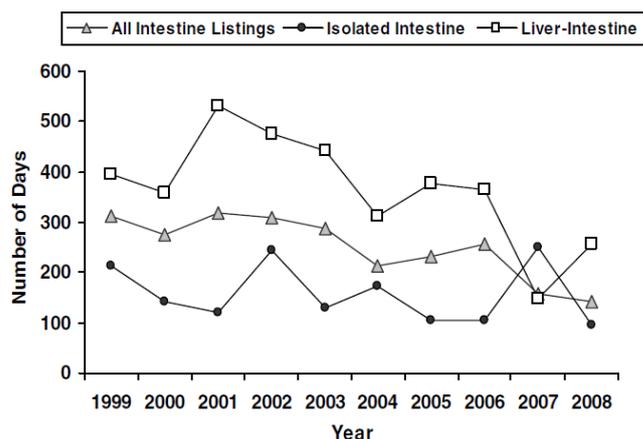


Figura 10 - Tempo em lista de espera para realização de TI e TI e hepáticos combinado nos Estados Unidos da América entre 1999-2008 – imagem retirada de «Intestine Transplantation in the United States, 1999-2008», 2010

Conclui-se, portanto, que uma indicação atempada para TI é crítica para a sobrevivência destes doentes. Essa é uma tendência que já tem vindo a ser posta em prática: em 1999, cerca de 33% dos recipientes encontravam-se numa UCI na altura do TI, sendo que em 2008 tal ocorria em apenas 12% dos casos, com 70% dos doentes a não se encontrar hospitalizado (42).

Em 2015, Burghardt et al. colocou a hipótese dos critérios listados anteriormente estarem já desactualizados, devido aos avanços terapêuticos dos últimos 15 anos (5) (8). Este grupo de trabalho de Ontario dividiu os TI realizados em duas eras (8):

- **Era Antiga** (1999-31 Dezembro 2005): estes transplantes tinham piores resultados pelo uso de terapêuticas menos avançadas.
- **Nova Era** (2006-31 Dezembro 2012): estes transplantes, com melhores resultados, representam as melhorias das terapêuticas realizadas, nomeadamente ao nível cirúrgico (ex.: STEP, falado mais à frente) e pela intervenção de uma equipa multidisciplinar.

Avaliaram-se a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos negativo e positivo de mau prognóstico (morte ou necessidade de TI) dos critérios definidos em 2001 e de novos critérios definidos por este grupo de trabalho; pretendia-se verificar se os critérios mais antigos ainda estariam actualizados com as práticas mais recentes, relacionando-se, portanto, com a necessidade de realizar TI (8). Analisamos, de seguida, os resultados de cada um dos critérios avaliados (8):

- **Colestase avançada** (representante aqui da doença hepática avançada)

Conclui-se que este era o melhor critério para avaliar o prognóstico nas crianças com insuficiência intestinal realizados na Era Antiga (sensibilidade 84%; especificidade 70%; valor preditivo positivo 64%; valor preditivo negativo 88%); note-se que esta ideia está em concordância com os resultados apresentados em 2005 por Spencer et al.: doentes com SIC e bilirrubina conjuga máxima <2,5 mg/dL tinham sobrevivência de 94.6% e >2,5 mg/dL de apenas 51.2% (4).

Todavia, este critério não é tão adequado na Nova Era (sensibilidade 69%; especificidade 68%; valor preditivo positivo 42%), tendo, nesse sentido, uma reduzida importância actualmente (8).

- **Perda de acessos venosos e >2 episódios de Sépsis**

Sem grande especificidade nem valor preditivo positivo em ambas as eras (8).

- *Ultrashort bowel* (<20 cm)

Na Era Antiga, este critério apresentava um valor preditivo positivo de 100%, mas uma baixa sensibilidade (10%). Por outro lado, actualmente, além da baixa sensibilidade, o valor preditivo positivo é também francamente baixo (9%) (8).

Pela análise dos resultados anteriormente expostos, conclui-se que os critérios existentes indicativos para TI já não são muito fiáveis: a sua presença não aponta claramente para a morte ou necessidade de transplante dos doentes. O grupo de trabalho propôs, nesse sentido, 3 novos critérios, apresentados na tabela 3 (8). A presença de 2 dos 3 critérios previu mau prognóstico (morte ou realização de transplante intestinal) em 98% dos doentes. A presença de 1 dos 3 critérios indicava mau prognóstico em 74% dos casos (8).

Critérios	VPP	VPN	S	E
2 ou mais admissões na UCI	86	80	26	98
Perda de 3 ou mais acessos venosos centrais	100	78	17	100
Bilirrubina conjugada >75 micromol/L sem melhoria bioquímica após 6 semanas terapêutica médica	75	89	67	92

Tabela 3 - Lista dos 3 novos critérios proposto como indicação para Transplante Intestinal – adaptado de «Pediatric Intestinal Transplant Listing Criteria - A call for a change in the new era of intestinal failure outcomes», 2015

Outras indicações, não necessariamente ligadas directamente à insuficiência intestinal, tornaram-se possíveis indicações para transplante intestinal (nomeadamente o Multivisceral), mas particularmente em populações adultas (24):

- Catástrofes abdominais, como por exemplo o trauma abdominal grave ou a enterite por radiação
- Tumores neuroendócrinos
- Trombose porto-mesentérica completa

Alternativas cirúrgicas ao transplante

Existem várias alternativas cirúrgicas ao transplante intestinal. A maior parte delas tem como objectivo melhorar a motilidade intestinal em doentes com dilatação do intestino (16) e aumentar o próprio comprimento intestinal. De facto, em muitos doentes com SIC é possível observar-se uma peristalse deficiente, com um trânsito intestinal acelerado e porções dilatadas do intestino (16).

A decisão de qual é a melhor opção cirúrgica na SIC ainda não está totalmente definida, sendo que duma anterior perspectiva mais expectante (era recomendável protelar-se qualquer intervenção cirúrgica 2 anos para permitir que o máximo de intestino e conseguisse adaptar) se passou para um perspectiva de actuação mais precoce. Esta actuação mais precoce poderá permitir uma autonomia intestinal também ela mais precoce nalguns indivíduos (15).

Deve-se salientar que os vários procedimentos descritos de seguida poderão ser aplicados dentro do mesmo procedimento cirúrgico (15).

Bowel Conservation – Conservação intestinal

O principal objectivo deste procedimento cirúrgico é limitar a perda de intestino na apresentação inicial. Com esse intuito, mesmo intestino que esteja no limite de se tornar inviável não é excisado, retirando-se apenas as porções de intestino que estão claramente necróticas (13).

Imbrication/Tapering – Plastia de redução

Quando o intestino se encontra dilatado, tem naturalmente a sua capacidade contráctil e peristáltica diminuída. Nesse sentido, este tipo de cirurgia tenta reduzir essa dilatação intestinal, afunilando-a e criando uma prega no intestino dilatado (15). Esta alternativa cirúrgica é apenas considerada quando existem segmentos isolados de dilatação intestinal e não em secções maiores ou múltiplas (15).

As principais desvantagens deste procedimento são a possibilidade de obstrução intestinal, ser o ponto de partida de uma invaginação intestinal ou redilatação (15). Além disso, ao criar-se uma dobra no intestino, parte do epitélio intestinal viável torna-se redundante (15).

Longitudinal Intestinal Lengthening and tailoring operation – LILT

Este foi um procedimento cirúrgico introduzido nos anos 80, e é também conhecido como o procedimento de Bianchi, o primeiro a descrevê-lo (6) (13) (14) (15).

Apesar de ser um procedimento bastante complexo (13), é bastante fácil de compreender o modo como é feito: o intestino delgado é coberto por duas porções de mesentério, cada uma delas suprimida com uma arcada própria de vasos sanguíneo. Na LILT basicamente corta-se o intestino ao longo do seu eixo longitudinal, ficando-se com duas metades de intestino. O passo seguinte é basicamente retubularizar as duas metades e anastomosar o final duma delas ao início da outra (anastomose término-terminal) (6) (13) (14) (15) (16). Fica-se, portanto, com o dobro do comprimento (14) (15) e com metade do diâmetro do intestino original, mas sem perda de área de mucosa (14) (16).

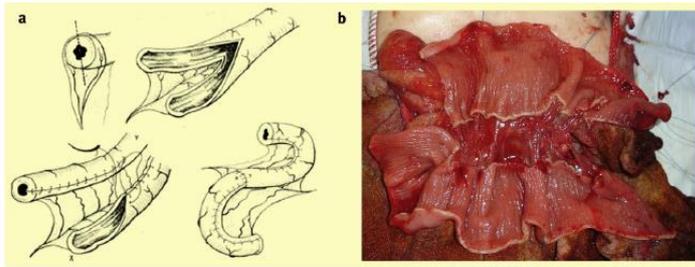


Figura 11 – representação esquemática (à esquerda) e fotografia (à direita) do LILT – retirado de «Short Bowel Syndrome - surgical perspectives and outcomes», 2014

Este procedimento é extraordinariamente interessante para os indivíduos que têm realmente uma redução muito importante do comprimento intestinal. Como desvantagens, salientam-se mais uma vez a obstrução e redilatação (15).

Serial Transverse Enteroplasty - STEP

Este procedimento cirúrgico, introduzido em 2003 (6) (13) (16) (15), é considerado «conceptualmente mais simples e reprodutível» (13) (16), não havendo a necessidade de abrir o intestino e não se utilizando anastomoses (14).

Neste procedimento, agrafa-se o intestino perpendicularmente ao seu eixo transversal, alternando-se entre as duas metades intestinais suprimidas pelos folhetos mesentéricos distintos, criando-se um padrão em zig-zag, (13) (16) (15) que permite o alongamento intestinal em 65% (15). Mais uma vez, não existe perda de área de mucosa (15).

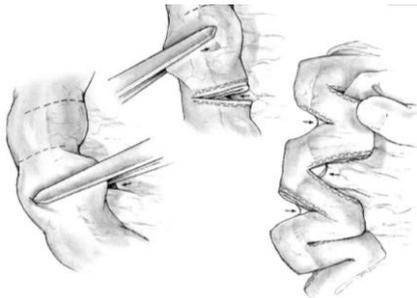


Figura 12 - representação esquemática do STEP – retirado de «Neonatal short bowel syndrome», 2011 e «Short Bowel Syndrome - surgical perspectives and outcomes», 2014

Bioengenharia e regeneração intestinal

A aplicação de células estaminais na medicina regenerativa é relativamente recente, não existindo fontes de células estaminais capazes de gerar todos os tipos celulares existentes no intestino (14). Contudo, um grupo de trabalho já conseguiu mimetizar o desenvolvimento embrionário intestinal num modelo *in vitro*, desenvolvendo o epitélio e as criptas e vilosidades intestinais (14).

Actualmente, já se pensa na engenharia tecidual para realização de um transplante autólogo como uma hipótese possível no futuro (43). De facto, já se testou implantar unidades organoides ao nível da cavidade abdominal de um receptor: estas unidades incluem um conjunto de células epiteliais e mesenquimatosas, circundadas por um meio que permite a angio e vasculogénese (43). Análises histológicas confirmaram a presença dos 4 tipos de células intestinais diferenciadas nas unidades algumas semanas após a implantação (43). Algumas melhorias clínicas, como ganho de peso ou aumento da absorção de Vit. B12 no pós-operatório foram também observados em modelos de ratinhos (43).

Constata-se, portanto, que esta poderá ser uma importante alternativa para o futuro dos doentes com SIC.

Discussão

A síndrome do intestino curto é uma doença de difícil análise. Alguns factores que contribuem para isto são a sua raridade e a não uniformização da sua definição (1) (22), com a consequente dificuldade em estimar a sua incidência e mortalidade (9) (18); a disparidade diagnóstica e terapêutica entre instituições e a dificuldade em estabelecer indicadores de prognóstico devem também ser tidas em conta.

Com efeito, a SIC tem um largo espectro de definições, já apresentadas anteriormente (1). Além disso, os diversos trabalhos apresentam alguma disparidade de valores de incidência e mortalidade, provavelmente decorrente da não existência de critérios estritos que definam SIC. Por exemplo, estima-se que a incidência nos E.U.A. seja de 20000 na população em geral (23), valores com tendência a aumentar, (7) (21).

Isto é sem dúvida um problema na prática clínica: tal como ocorre com todas as doenças, só conhecendo as características das mesmas (neste caso em particular, da SIC) e as suas taxas de morbimortalidade é que um profissional de saúde poderá aconselhar correctamente os doentes e familiares (1) e fazer um plano preciso de tratamento e cuidados (1) (2). Não uniformizando definições, não é possível fazer estudos equiparáveis entre instituições e é difícil definir normas de orientação clínica, que seriam tão importantes para os doentes atingidos por uma doença tão complexa.

Além do problema da definição, apontam-se, de seguida, alguns outros factores que contribuem para a dificuldade do estudo da SIC:

- Tempo de recrutamento de doentes muito longo para inclusão nos estudos (1):

Alguns dos estudos apresentados neste trabalho apresentavam tempos de recrutamento de 10 ou mais anos: Grant et al. observaram os TI realizados entre 1985-1998; Ueno et al., os TI realizados no Japão entre 1996 e 2011; e Lao et al. os TI realizados realizados entre 1991-2008. Como os cuidados médicos evoluem muito neste período temporal, a análise dos resultados nestes trabalhos poderá não representar correctamente a medicina actual (1), criando um viés nos resultados.

- A maior parte dos estudos é observacional, com o viés que daí resulta (1).

De facto de muitos dos resultados decorrem de estudos observacionais, com demografia e práticas diagnósticas e terapêuticas díspares e variáveis, sem existência de grupos de controlo (1).

- Sobreposição dos conceitos de SIC e insuficiência intestinal

Em 2006, o grupo de trabalho de O'Keefe et al. propôs uma revisão da definição destas duas patologias, perspectivando-se a SIC como apenas uma das inúmeras causas de insuficiência intestinal (2). Definiu-se SIC como o «resultado de uma ressecção cirúrgica, defeito congénito ou perda da capacidade de absorção por qualquer doença, caracterizando-se por uma incapacidade de manter um equilíbrio energético, proteico, hidroelectrolítico e de micronutrientes quando numa dieta convencionalmente aceite como normal»; por outro lado, insuficiência intestinal foi definida como o resultado «duma obstrução, dismotilidade, ressecção cirúrgica, defeito congénito, ou perda da capacidade de absorção por qualquer doença», com consequências semelhantes às descritas para a SIC (2). Esta diferença entre os conceitos parece-me continuar a ser muito ténue, o que contribui para a dificuldade de análise da patologia em questão.

Um dos pontos que deve ser tido sempre em atenção ao analisar-se este trabalho é que a variabilidade de resultados apresentados entre estudos poderá decorrer precisamente de todos estes factores discutidos.

Passando agora a uma análise mais profunda da SIC, uma das informações transmitidas neste trabalho é que a prevalência desta patologia parece estar a aumentar (7) (21); tal ocorre tanto pela melhoria nos cuidados de saúde, nomeadamente nos cuidados intensivos neonatais (7), como pela redução da mortalidade dos recém-nascidos, com um conseqüente aumento do risco de desenvolver patologias que predispõem para SIC (7) (23). Deve-se salientar que este efeito aparentemente perverso da melhoria dos cuidados neonatais deve ser sempre visto numa perspectiva positiva. Com efeito, um trabalho publicado em 2008 por Modi et al. comparou os resultados dos doentes com SIC tratados entre 1986-1998 (grupo de controlo) com os tratados entre 1999-2006, dentro dum mesmo centro. Os resultados demonstraram que um programa de reabilitação intestinal multidisciplinar pediátrico (aplicado no segundo período temporal) estava associado a um aumento da sobrevivência dos doentes com SIC (as taxas de sobrevivência foram de 70% no grupo de controlo e de 89% no segundo grupo) (44). Esta melhoria reflecte precisamente os avanços nos cuidados médicos, entre as quais o desenvolvimento de melhores técnicas cirúrgicas e o crescente uso do TI (44).

Ainda em relação à SIC, um ponto que me parece importante ser explorado melhor em trabalhos futuros são os factores que influenciam o prognóstico destes doentes, visto que os mesmos são variáveis na literatura: esta discrepância poderá decorrer dos vieses já apontados anteriormente. De acordo com DeLegge et al., o tamanho do segmento intestinal que é retirado e o do intestino e cólon remanescentes determinam a predisposição dum indivíduo para desenvolver SIC pós cirúrgico (2) (9): Spencer et al. demonstrou que o tamanho do intestino remanescente ajustado à idade tinha uma importância prognóstica muito acentuada – crianças que permaneciam com >10% do tamanho de intestino esperado tinham 88.1% de sobrevivência, enquanto que apenas 21.1% sobrevivia para tamanhos <10% (4). Além disso, os doentes com menor delgado residual têm maior probabilidade de desenvolver falência hepática terminal quando em NP (9). A existência de cólon é muitíssimo importante para prevenir a dependência de NP pois tem a capacidade de conservar fluidos e electrólitos, reaproveitando hidratos de carbono e proteínas através do metabolismo bacteriano (2). Em concordância, outros trabalhos revelam que a sobrevivência a 6 anos para indivíduos com intestino remanescente >50 cm é de cerca de 65%, sendo muito inferior para tamanhos menores (2).

Outros factores apontados são a idade do doente à altura da cirurgia e a presença ou ausência de válvula ileocecal (2) (9). Note-se que o papel da válvula ileocecal é controverso (4), sendo que Modi et al., Spencer et al. e Bueno et al. não observaram, por exemplo, uma relação entre a presença da mesma e mortalidade (4) (27) (44), observando unicamente uma relação com a capacidade de descontinuar a NP (4). A presença da válvula ileocecal, atrasando o trânsito intestinal (aumentado assim o tempo de absorção dos nutrientes), poderá ser assim um factor importante (4).

Em relação ao transplante intestinal, este já é actualmente considerado o «tratamento padrão em doentes com insuficiência intestinal que não conseguiram ter reabilitação intestinal» (24).

Foi avançado anteriormente que poderá existir relação entre diagnóstico de base que conduziu ao transplante e resultados a longo prazo do mesmo (11). Por exemplo, o diagnóstico de volvo intestinal associa-se a uma menor taxa de mortalidade após

transplante, mesmo com os resultados ajustados em relação ao sexo, peso e transplante hepático simultâneo (11); por outro lado, a NEC é a doença com pior prognóstico (sobrevivência a 1 e 2 anos de 28.7% e 14.4%, respectivamente) (27). Aparentemente, ainda não se conseguiu encontrar uma razão para estes resultados (11). Analisando alguns dos resultados expostos, poder-se-á apresentar algumas hipóteses para tal:

De facto, sabe-se que o TI e hepático combinado tem sido associado, em geral, a piores resultados (em comparação com o TI isolado) (11) (27), e que quase 90% dos indivíduos com NEC necessitou de TI e hepático combinado, enquanto tal só se passou em 60% dos indivíduos com volvo intestinal (11). Nesse sentido, será que o pior prognóstico dos doentes com NEC advém da maior parte destes doentes necessitar de TI e hepático combinado ou será que os resultados do TI e hepático combinado são piores por serem realizados numa doença com pior prognóstico? Fica a pergunta, para a qual, infelizmente, não se obteve ainda uma resposta.

Em relação ao facto das causas ditas cirúrgicas (*gastrosquisis*, NEC, volvo, atresia intestinal, trauma) terem maior mortalidade do que o por causas não cirúrgicas (doença de *Hirschsprung*, pseudo-obstrução), Bueno et al aponta uma justificação: muitas das causas ditas cirúrgicas conduzem a isquémia intestinal grave intrauterina ou no período do periparto; por outro lado, a doença de *Hirschsprung*, por exemplo, costuma desenvolver-se mais tardiamente.

Como já foi dito, considera-se que o TI e hepático combinado tem maior taxa de mortalidade quando comparado com o TI isolado (11) (27). À partida, isto poderá decorrer do facto dos doentes que necessitam de um TI e hepático combinado apresentarem um pior estado clínico devido à doença hepática avançada que já apresentam (27). Além disso, este é um procedimento cirúrgico mais complicado (27).

Note-se que Abu-Elmagd et al. reportaram que o TI e hepático combinado apresentava melhores resultados do que o TI isolado, apontando um possível efeito imunoprotector hepático para tal; uma justificação para estes resultados discrepantes em relação ao anteriormente discutido, é o facto de, neste caso, 40-60% dos receptores do transplante serem adultos, criando um viés de resultados (33). Deve-se ter em atenção que o próprio ITR também começa a revelar resultados mais coincidentes com um papel hepático protector (10).

Em relação ao número de total de TI realizados, apesar duma tendência crescente até 2008 (9) (31) (35), o número total tem vindo a decrescer desde esse ano (5) (10). Algumas das possíveis causas para esta diminuição são a introdução de programas de reabilitação intestinal multidisciplinares para o tratamento da insuficiência intestinal e avanços noutras áreas terapêuticas, como novos fármacos de controlo lipídico ou melhorias nas técnicas de reconstrução intestinal autóloga (5). Efectivamente, através dos novos programas referidos, conseguiu-se prevenir o desenvolvimento de doença hepática associada à insuficiência intestinal, diminuindo, portanto, a necessidade de realizar o TI (10). Outras possíveis causas apontadas têm sido o cepticismo perante uma técnica que não tem um benefício comprovado em relação à NP e o número limitado de cirurgiões especializados nesta técnica (10).

Por fim, em relação aos resultados mais recentes do TI, as indicações não têm variado significativamente: a doença hepática associada à insuficiência intestinal continua a ser a causa mais comum para a realização deste procedimento em crianças (10). Em termos de capacidade de descontinuar a NP, constata-se que os resultados são francamente animadores: de acordo com o ITR, 67% dos doentes descontinuam a NP 6 meses após o

transplante; um factor importante para estes resultados é o aumento do uso de enxerto de cólon (10). Efectivamente, desde 2000, a inclusão de um enxerto de cólon nos TI aumentou 6 vezes e sabe-se que a utilização de cólon permite um aumento de 5% na descontinuação da NP, em comparação com o TI sem enxerto de cólon incluído (10). Atendendo a estes resultados, e sabendo que a inclusão do enxerto de cólon não altera os valores de sobrevivência, será importante pensar se, no futuro, a inclusão dum segmento deste órgão não se deverá tornar um procedimento regular nos TI (10).

Em termos de sobrevivência, para os TI realizados desde 2000, a sobrevivência a 1, 5 e 10 anos é de 77%, 58% e 41%, respectivamente (10).

Apesar de, tal como já foi dito, as indicações para a realização do TI não se terem modificado nos últimos, verifica-se que poderá ocorrer uma alteração dos critérios aprovados em 2000 (5) (7) (8) (9) (24) (31), com 3 possíveis novos critérios, mais sensíveis e específicos em relação à era em que nos encontramos (8):

- Duas ou mais admissões na UCI
- Perda de 3 ou mais locais para colocação de cateter venoso central
- Bilirrubina conjugada > 75 micromol/L sem melhoria bioquímica após 6 semanas terapêutica médica

Não nos devemos esquecer que obviamente existem alternativas cirúrgicas ao transplante, havendo ainda um grande ponto de interrogação sobre o possível papel da bioengenharia de tecidos.

Comentários finais

A título pessoal, o transplante intestinal era um procedimento desconhecido para mim previamente à realização deste trabalho. Provavelmente, como futuro profissional de saúde, se tivesse realizado o inquérito aplicado por Cummings et al. (19), apresentado na secção *Percepção sobre o transplante intestinal – um olhar sobre a opinião médica*, a minha perspectiva aproximar-se-ia muito mais da de um neonatologista: subestimaria a sobrevivência e não teria facilidade em oferecer o TI como uma possibilidade terapêutica viável. Mais uma vez, é isto que demonstra que a medicina é a ciência mais desafiante do mundo: após seis anos de curso (e talvez mesmo após a minha futura carreira), o meu desconhecimento será sempre superior ao meu conhecimento.

Como conclusão, saliento o papel actual do TI: este é o principal procedimento terapêutico para indivíduos com insuficiência intestinal com fraca reabilitação deste órgão (24), sendo mesmo a única alternativa em doentes com fraca resposta ou complicações da NP (5) (27) (29). Tendencialmente, começa-se a incluir a baixa qualidade de vida com NP como possível indicação para TI (5). Começa a surgir também uma alteração no paradigma de aplicação desta terapêutica, referenciando-se mais cedo os doentes para TI: como quanto menor é o tempo de espera para TI, melhores são os resultados em geral (9), cada vez se evita mais a realização de TI em doentes em estado crítico ou instáveis, colocando-os em lista de espera precocemente (42).

Agradecimentos

O principal agradecimento é obviamente para o Dr. João Albuquerque: sem o seu apoio, disponibilidade, conhecimentos e amizade nunca teria conseguido realizar este trabalho. Agradeço também a toda a minha família e amigos pelo apoio e carinho que sempre me deram ao longo dos 6 anos de curso e particularmente durante a realização deste projecto. Um agradecimento especial para a Marta, a minha companheira e melhor amiga, que foi, é e será sempre o meu suporte.

Bibliografia

1. **Wales, Paul W., et al.** Neonatal short bowel syndrome - A cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005, Vol. 40, pp. 755-762.
2. **O'Keefe, S., et al.** Short bowel syndrome and Intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Janeiro de 2006, Vol. 4, pp. 6-10.
3. **Pakarinen, Mikko P., et al.** Intestinal Rehabilitation of Infantile Onset Very Short Bowel Syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015, Vol. 50, pp. 289-292.
4. **Spencer, A., et al.** Pediatric Short Bowel Syndrome - Redefining Predictors of Success. *Annals of Surgery*. Setembro de 2005, Vol. 242, pp. 403-412.
5. **Martinez Rivera, A. e Wales, P.** Intestinal Transplantation in children: current status. *Pediatric Surgery International*. Março de 2016.
6. **King, B., et al.** Intestinal Bowel Lengthening in Children with Short Bowel Syndrome: systematic review of the Bianchi and STEP procedures. *World Journal of Surgery*. 2013, Vol. 37, pp. 694-704.
7. **Ueno, Takehisa, et al.** Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the japanese intestinal transplant registry. *Pediatric Surgery International*. 2013, Vol. 29, pp. 1065-1070.
8. **Burghardt, K., et al.** Pediatric Intestinal Transplant Listing Criteria - A call for a change in the new era of intestinal failure outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2015, Vol. 15, pp. 1674-1681.
9. **DeLegge, M., et al.** Short Bowel Syndrome: Parenteral Nutrition Versus Intestinal Transplantation. Where Are We Today? *Digestive Diseases and Sciences*. 2007, Vol. 52, pp. 876-892.
10. **Grant, D., et al.** Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends. *American Journal of Transplantation*. 2015, Vol. 15, pp. 210-219.
11. **Lao, O., et al.** Outcomes in Children After Intestinal Transplant. *Pediatrics*. Março de 2010, Vol. 125, pp. 550-558.
12. **Salvaggi, G. e Tzakis, A.** Pediatric intestinal transplantation - Literature review 2006-2007. *Pediatric Transplantation*. 2008, Vol. 12, pp. 827-834.
13. **Gutierrez, Ivan M., Kang, Kuang H. e Jaksic, T.** Neonatal short bowel syndrome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2011, Vol. 16, pp. 157-163.

14. **Shirafkan, A., et al.** New approaches to increase intestinal length: Methods used for intestinal regeneration and bioengineering. *World Journal of Transplantation*. 24 de Março de 2016, Vol. 6, pp. 1-9.
15. **Smith, N., Harwood, R. e Almond, S.** Short Bowel Syndrome - surgical perspectives and outcomes. *Paediatrics and Child Health*. 2014, Vol. 24:11, pp. 513-518.
16. **Iyer, Kishore R., et al.** Surgical Management of Short Bowel Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014.
17. **Vanderhoof, Jon A., et al.** Short Bowel Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1992, Vol. 14, pp. 359-370.
18. **Wales, P., et al.** Neonatal Short Bowel Syndrome: Population-Based Estimates of Incidence and Mortality Rates. *Journal of Pediatric Surgery*. Maio de 2004, Vol. 39, pp. 690-695.
19. **Cummings, Christy L., Diefenbach, Karen A. e Mercurio, Mark R.** Counselling variation among physicians regarding intestinal transplante for short bowel syndrome. *Journal of Medical Ethics*. 2014, pp. 665-670.
20. **Demehri, Farokh R., et al.** Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015, Vol. 50, pp. 131-135.
21. **Calgary, Alberta.** Short Bowel Syndrome in Infants and Children: An Overview. *Seminars in Pediatric Surgery*. Maio de 2001, Vol. 10, pp. 49-55.
22. **Wales, Paul W. e Christison-Lagay, Emily R.** Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2010, Vol. 19, pp. 3-9.
23. **Cole, Conrad R., et al.** Very Low Birth Preterm Infants with Surgical Short Bowel Syndrome: Incidence, Morbidity and Mortality, and Growth Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics*. Setembro de 2008.
24. **Kubal, C., Mangus, R. e Tector, A.** Intestine and Multivisceral Transplantation: Current Status and Future Directions. *Current Gastroenterology Reports*. 23 de Janeiro de 2015, Vol. 17, Small Intestine.
25. **Thompson, J., et al.** Surgical Approach to Short-Bowel Syndrome - Experience in a population fo 160 patients. *Annals of Surgery*. 1995, Vol. 222, pp. 600-607.
26. **Dumont-UCLA Transplant Center.** Introduction to the Dumont-UCLA Intestinal Transplant Program in the Dumont-UCLA Transplant Center. 2006.
27. **Bueno, J., et al.** Factors Impacting the Survival of Children With Intestinal Failure Referred for Intestinal Transplantation. *Journal of Pediatric Surgery*. Janeiro de 1999, Vol. 34, pp. 27-33.
28. **Dell-Olio, D., et al.** Isolated Liver Transplant in Infants With Short Bowel Styndrome: insights into outcomes and prognostic factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009, Vol. 48, pp. 334-340.
29. **Pironi, L., et al.** Assessment of Quality of Life on Home Parenteral Nutrition and After Intestinal Transplantation Using Treatment-Specific Questionnaires. *American Journal of Transplantation*. 2012, Vol. 12, pp. 60-66.
30. **Vanderhoof, Jon A. e Langnas, Alan N.** Short-Bowel Syndrome in Children and Adults. *Gastroenterology*. 1997, Vol. 113, pp. 1767-1778.

31. **Middleton, S. e Jamieson, N.** The Current Status of Small Bowel Transplantation in the UK and Internationally. *Gut Journal*. 2005, Vol. 54, pp. 1650-1657.
32. **Abu-Elmagd, Kareem.** The Small Bowel Contained Allografts: Existing and Proposed Nomenclature. *American Journal of Transplantation*. 2011, Vol. 11, pp. 184-185.
33. **Abu-Elmagd, Kareem M., et al.** Five Hundred Intestinal and Multivisceral Transplantations at a Single Center. *Annals of Surgery*. Outubro de 2009, Vol. 250.
34. **Taha, et al.** Long-term Outcomes of Isolated Liver Transplantation for Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure-associated Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Abril de 2012, Vol. 54, pp. 547-551.
35. **Association, American Gastrointestinal.** AGA Technical Review on Short Bowel Syndrome and Intestinal Transplantation. *Gastroenterology*. 2002, Vol. 124.
36. **Grant, D.** Current results of intestinal transplantation. *The Lancet*. 29 de Junho de 1996, Vol. 347, pp. 1801-1803.
37. **Ngo, K., et al.** Pediatric health-related quality of life after intestinal transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2011, Vol. 15, pp. 849-854.
38. **HealthActChq.** [Online] [Citação: 10 de Abril de 2016.] https://www.healthactchq.com/surveys/pdf/overviews/CHQ_Overview.pdf.
39. **PDSQL.** [Online] [Citação: 10 de Abril de 2016.] <http://www.pedsq1.org/pedsq113.html>.
40. **Taha, et al.** Long-term Outcomes of Isolated Liver Transplantation for Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Abril de 2012, Vol. 54, pp. 547-551.
41. **Cromvik, J., et al.** Graft-versus-host disease after intestinal or multivisceral transplantation: a scandinavian single-center experience. *Transplantation Proceedings*. 2016, Vol. 48, pp. 185-190.
42. **Mazariegos, G., et al.** Intestine Transplantation in the United States, 1999-2008. *American Journal of Transplantation*. 2010, Vol. 10, pp. 1020-1034.
43. **Spurrier, R. e Grikscheit, T.** Tissue Engineering the Small Intestine. [ed.] Joseph. H. Sellin. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Abril de 2013, Vol. 11, pp. 354-358.
44. **Modi, B., et al.** Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program. *Journal of Pediatric Surgery*. Janeiro de 2008, Vol. 43, pp. 20-24.
45. **UCLA Transplantation Services.** *UCLA Transplantation Services*. [Online] [Citação: 31 de 03 de 2016.] <http://transplants.ucla.edu/body.cfm?id=69>.

Anexos

Pediatric Quality of Life Inventory – Version 4.0 (PedsQL4.0) Child Report (8-12 anos)

In the past ONE month, how much of a problem has this been for you ...

ABOUT MY HEALTH AND ACTIVITIES (problems with...)	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. It is hard for me to walk more than one block	0	1	2	3	4
2. It is hard for me to run	0	1	2	3	4
3. It is hard for me to do sports activity or exercise	0	1	2	3	4
4. It is hard for me to lift something heavy	0	1	2	3	4
5. It is hard for me to take a bath or shower by myself	0	1	2	3	4
6. It is hard for me to do chores around the house	0	1	2	3	4
7. I hurt or ache	0	1	2	3	4
8. I have low energy	0	1	2	3	4

ABOUT MY FEELINGS (problems with...)	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. I feel afraid or scared	0	1	2	3	4
2. I feel sad or blue	0	1	2	3	4
3. I feel angry	0	1	2	3	4
4. I have trouble sleeping	0	1	2	3	4
5. I worry about what will happen to me	0	1	2	3	4

HOW I GET ALONG WITH OTHERS (problems with...)	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. I have trouble getting along with other kids	0	1	2	3	4
2. Other kids do not want to be my friend	0	1	2	3	4
3. Other kids tease me	0	1	2	3	4
4. I cannot do things that other kids my age can do	0	1	2	3	4
5. It is hard to keep up when I play with other kids	0	1	2	3	4

ABOUT SCHOOL (problems with...)	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. It is hard to pay attention in class	0	1	2	3	4
2. I forget things	0	1	2	3	4
3. I have trouble keeping up with my schoolwork	0	1	2	3	4
4. I miss school because of not feeling well	0	1	2	3	4
5. I miss school to go to the doctor or hospital	0	1	2	3	4

Pediatric Quality of Life Inventory – Version 4.0 (PedsQL4.0)
Parent Report for Children (8-12 anos)

*In the past **ONE month**, how much of a **problem** has your child had with ...*

PHYSICAL FUNCTIONING (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Walking more than one block	0	1	2	3	4
2. Running	0	1	2	3	4
3. Participating in sports activity or exercise	0	1	2	3	4
4. Lifting something heavy	0	1	2	3	4
5. Taking a bath or shower by him or herself	0	1	2	3	4
6. Doing chores around the house	0	1	2	3	4
7. Having hurts or aches	0	1	2	3	4
8. Low energy level	0	1	2	3	4

EMOTIONAL FUNCTIONING (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Feeling afraid or scared	0	1	2	3	4
2. Feeling sad or blue	0	1	2	3	4
3. Feeling angry	0	1	2	3	4
4. Trouble sleeping	0	1	2	3	4
5. Worrying about what will happen to him or her	0	1	2	3	4

SOCIAL FUNCTIONING (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Getting along with other children	0	1	2	3	4
2. Other kids not wanting to be his or her friend	0	1	2	3	4
3. Getting teased by other children	0	1	2	3	4
4. Not able to do things that other children his or her age can do	0	1	2	3	4
5. Keeping up when playing with other children	0	1	2	3	4

SCHOOL FUNCTIONING (problems with...)	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Paying attention in class	0	1	2	3	4
2. Forgetting things	0	1	2	3	4
3. Keeping up with schoolwork	0	1	2	3	4
4. Missing school because of not feeling well	0	1	2	3	4
5. Missing school to go to the doctor or hospital	0	1	2	3	4

Child Health Questionnaire - Parent Form (50 perguntas)

- In general, how would you rate your child's health?
- Has your child been limited in any of the following activities due to health problems - doing things that take a lot of energy, such as playing soccer or running; doing things that take some energy such as riding a bike or skating; ability (physically) to get around the neighborhood, playground, or school; walking one block or climbing one flight of stairs; bending, lifting, /stooping; taking care of him/herself?
- Has your child's school work or activities with friends been limited in any of the following ways due to emotional difficulties or problems with his/her behavior - limited in the kind of schoolwork or activities with friends he/she could do; limited in the amount of time he/she could spend on schoolwork or activities with friends; limited in performing schoolwork or activities with friends?
- Has your child's school work or activities with friends been limited in any of the following ways due to problems with his/her physical health - limited in the kind of schoolwork or activities with friends he/she could do; limited in the amount of time he/she could spend on schoolwork or activities with friends?
- How much bodily pain or discomfort has your child had?
- How often has your child had bodily pain or discomfort?
- How often did each of the following statements describe your child - argued a lot; had difficulty concentrating or paying attention; lied/cheated; stole things; had tantrums?
- Compared to other children your child's age, in general how would you rate his/her behavior?
- How much of the time do you think your child: felt like crying; felt lonely; acted nervous; bothered or upset; cheerful?
- How satisfied do you think your child has felt about: his/her school ability; athletic ability; friendships; looks/appearance; family relationships; life overall?
- My child seems to be less healthy than other children I know; My child has never been seriously ill; When there is something going around my child usually catches it; I expect my child will have a very healthy life; I worry more about my child's health than other people.
- Compared to one year ago, how would you rate your child's health now?
- How much emotional worry or concern did each of the following cause you - your child's physical health; emotional well-being or behavior; attention or learning abilities?
- Were you limited in the amount of time you had for your own needs because of your child's - physical health; emotional well-being or behavior; attention or learning abilities?
- How often has your child's health or behavior - limited the types of activities you could do as a family; interrupted various everyday family activities; limited your ability as a family to "pick up and go"; caused tension or conflict; been a source of disagreements or arguments in your family; caused you to cancel or change plans (personal or work) at the last minute?
- In general, how would you rate your family's ability to get along with one another?

Child Health Questionnaire - Child Form (87 perguntas)

- In general, how would you say your health is?
- Has it been difficult for you to do the following activities due to health problems - doing things that take a lot of energy, such as playing soccer or running; doing things that take

some energy such as riding a bike or skating; walk several blocks or climb several flights of stairs; ability (physically) to get around the neighborhood, playground, or school; walk one block or climbing one flight of stairs; do your tasks around the house; bend, lift or stoop; eat, dress, bathe or go to the toilet by yourself; get in/out of bed?

- Has it been difficult to do certain kinds of schoolwork or activities with friends because of problems like feeling sad or worried; spend the usual amount of time on schoolwork or activities with friends; get schoolwork done at all or do any activities with friends?
- Has it been difficult to do certain kinds of schoolwork or activities with friends because of problems with your behavior; spend the usual amount of time on schoolwork or activities with friends; get schoolwork done at all or do any activities with friends?
- Has it been difficult to do certain kinds of schoolwork or activities with friends because of problems with your physical health; spend the usual amount of time on schoolwork or activities with friends; get schoolwork done at all or do any activities with friends?
- How much bodily pain or discomfort have you had?
- How often have you had bodily pain or discomfort?
- How often did each of the following statements describe you; acted too young for your age; argued; had a hard time paying attention; did not do what your teacher or parent asked you to do; wanted to be alone; lied/cheated; had a hard time getting others to like you; felt clumsy; ran away from home; had speech problems; stole things at home or outside the home; acted mean or moody if you did not get what you wanted; got really mad when you did not get what you wanted; found it hard to be with others; had a hard time getting along with others.
- Compared to other children your age, in general how would you rate your behavior?
- How much of the time do you: feel sad; feel like crying; feel afraid or scared; worry about things; feel lonely; feel unhappy; feel nervous; feel bothered or upset; feel happy; feel cheerful; enjoy the things you do; have fun; feel jittery or restless; have trouble sleeping; have headaches; like yourself?
- How good or bad have you felt about: yourself; your school work; your ability to play sports; your friendships; the things you can do; the way you get along with others; your body and your looks; the way you seem to feel most of the time; the way you get along with your family; the way life seems to be for you; your ability to be a friend to others; the way others seem to feel about you; your ability to talk with others; your health in general?
- My health is excellent; I was so sick once I thought I might die; I do not seem to get very sick; I seem to be less healthy than other kids I know; I have never been very, very sick; I always seem to get sick; I think I will be less healthy when I get older; I think I will be very healthy when I get older; I never worry about my health; I think I am healthy now; I think I worry more about my health than other kids my age.
- Compared to one year ago, how would you rate your health now?
- How often has your health or behavior - limited the types of activities you could do as a family; interrupted various everyday family activities; limited your ability as a family to "pick up and go"; caused tension or conflict; been a source of disagreements or arguments in your family; caused your family to cancel or change plans at the last minute?
- In general, how would you rate your family's ability to get along with one another?