



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SOFIA SOUSA GASPAR

Calprotectina fecal no transplante hepático em idade pediátrica

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE JULIANA RODA

DOUTOR FRANCISCO CAMELO

ABRIL/2022

Calprotectina fecal no transplante hepático em idade pediátrica

Autoria: Sofia Sousa Gaspar¹

Morada: Estrada de Coselhas

Correio eletrónico: sofiasousagaspar@hotmail.com

Orientadora: Mestre Juliana Roda²

Morada: Avenida Afonso Romão

Correio eletrónico: 25019@chuc.min-saude.pt

Coorientador: Doutor Francisco Caramelo¹

Morada institucional: iCBR, Azinhaga de Santa Comba, Celas

Correio eletrónico: fcaramelo@fmed.uc.pt

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal

Índice

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
Material e métodos.....	11
Resultados.....	12
Discussão.....	16
Conclusão.....	17
Agradecimentos.....	18
Referências.....	19

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

AVBEH – Atresia das Vias Biliares extra-hepáticas

BRBD – Bilirrubina Direta

BRBT – Bilirrubina Total

CF – Calprotectina Fecal

CMV - Citomegalovirus

DII – Doença Inflamatória Intestinal

FA – Fosfatase Alcalina

γ -GT – Gama-glutamil transferase

GI – Gastrointestinal

INR – *International Normalized Ratio*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TH – Transplante Hepático

Resumo

Introdução: A calprotectina fecal (CF) é um importante marcador de doença inflamatória intestinal, e os seus níveis parecem não sofrer alterações por processos inflamatórios extraintestinais. No transplante hepático, o tipo de anastomose intestinal utilizada, a estase intestinal provocada pela dismotilidade, o sobrecrecimento bacteriano ou até a imunossupressão podem favorecer o desenvolvimento de um processo inflamatório. Este facto torna relevante a investigação dos níveis de CF nas crianças sujeitas a transplante hepático e a sua possível utilidade no diagnóstico de complicações digestivas associadas. O objetivo deste trabalho é avaliar a existência de correlação entre valores de CF e variáveis clínicas, analíticas e terapêuticas de modo a interpretar mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Material e métodos: foram selecionados 23 indivíduos com idade inferior a 18 anos, submetidos a transplante hepático e com doseamento da CF. Foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, analíticas, terapêuticas e os níveis de CF. A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 24, com recurso a testes não-paramétricos.

Resultados: Os 23 participantes tinham uma média de idade de 8,04 anos ($DP=5,54$). O valor CF encontrava-se elevado em todos os participantes, com um valor médio de 415,30mg/kg ($DP=506,13$). Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre os sinais e sintomas gastrointestinais e a CF ($p=0,507$). No entanto, observou-se que a elevação dos valores de bilirrubina direta estão correlacionados positivamente com a elevação dos valores de CF ($p=0,046$), assim como os valores de bilirrubina total ($p=0,041$). Não foi encontrada associação entre os valores de CF e a terapêutica imunossupressora.

Discussão/Conclusão: Embora não se tenham observado diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à correlação entre a CF e os sinais e sintomas gastrointestinais, verifica-se que a CF está positivamente relacionada com a elevação da bilirrubina direta e da bilirrubina total. Assim, mais investigação deve ser desenvolvida neste campo, de modo a tentar compreender os valores mais elevados de CF encontrados em doentes submetidos a transplante hepático e se este facto se associa efetivamente à presença de inflamação intestinal e/ou hepática.

Palavras-chave: calprotectina fecal, transplante hepático, criança, inflamação.

Abstract

Introduction: Fecal calprotectin (CF) is an important marker of inflammatory bowel disease, and its levels seems to remain unaltered in cases of extraintestinal inflammation. In patients who underwent liver transplant, the problem remains on the intestinal anastomosis, particularly with the Roux-in-Y, that leaves part of the intestine unused and consequently the stasis allows bacterial multiplication and leads to an inflammatory process. Thus, this justifies the search for a correlation between fecal calprotectin levels in children with liver transplant and the possibility of predicting gastrointestinal complications associated with the procedure. This study focusses on the assessment of this correlation, interpretation of the altered parameters and the understanding of its physiopathology.

Material and methods: 23 individuals were selected, aged under 18 years old, that underwent liver transplant and fecal calprotectin measurement. Then the demographic, clinical, analytical and therapeutic variables and the CF values were assessed. The statistical analysis of data was conducted using the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) program, version 24 using non-parametric tests.

Results: The 23 patients had a mean age of 8,04 years ($DP = 5,54$). The CF values were elevated in all children, with a mean value of 415,30mg/kg ($DP=506,13$). It was observed that the elevated levels of fecal calprotectin were associated with the increasing of the direct bilirubin levels ($p=0,046$) as well as with de total bilirubin levels ($p=0,041$). There were no statistical differences found between the CF levels and degree of immunosuppressive therapy used.

Conclusion: Although there were no statistically significant differences between the fecal calprotectin levels and the gastrointestinal symptoms, it appears that the elevation of the fecal calprotectin levels is associated with increased levels of direct and total bilirubin. Thus, more research must be developed in this field, in order to understand the higher levels of CF found in patients with liver transplant and if that can relate with bowel and/or hepatic inflammation.

Keywords: fecal calprotectin, liver transplant, children, inflammation.

Introdução

A calprotectina fecal (CF) é uma proteína de ligação ao cálcio e zinco que compõe grande parte do citoplasma dos neutrófilos. A CF pode ser encontrada nos seus grânulos citoplasmáticos, sendo libertada durante a ativação celular ou em caso de apoptose. Esta proteína apresenta diversas propriedades, nomeadamente atividade antimicrobiana, imunomodeladora e antiproliferativa (1,2).

Em termos quantitativos, há uma relação direta entre a quantidade de calprotectina encontrada nas fezes e a quantidade de neutrófilos presentes no lúmen e na mucosa intestinal (1,3).

Assim, a CF mostrou ser um importante marcador de doença inflamatória intestinal (DII), uma vez que os seus níveis parecem não sofrer alterações por processos inflamatórios extraintestinais, e os seus valores surgem aumentados mesmo quando os marcadores hematológicos de inflamação ainda se encontram normais (1,4). Por isso, a CF tornou-se o um excelente recurso no momento do diagnóstico e seguimento de processos inflamatórios do intestino.

O valor de CF é considerado normal quando se encontra <50mg/kg em crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos (1,3,5). Já nos doente com idade inferior a 5 anos, os valores parecem variar por diferentes motivos. Assim, em crianças com idade entre os 6 meses e os 4 anos é assumido um limiar mais elevado como normal (<77mg/kg) (2,3,5–7). Isto prende-se pelo facto de, nestas idades, haver uma maior permeabilidade intestinal associada ao estabelecimento da flora intestinal e a uma resposta mais acentuada aos antigénios alimentares (6). Já em crianças com idade inferior a 6 meses é expectável um valor normal muito superior (<135mg/kg) que mostrou estar relacionado com a alimentação com leite materno e com o parto por via vaginal (6,8).

A CF mantém-se intacta durante uma semana numa amostra de fezes à temperatura ambiente. Através de um teste de ELISA podemos ter o doseamento em aproximadamente três horas (2,4). É importante ter em conta que nem todas as amostras de fezes são elegíveis para a realização da técnica, por exemplo, uma amostra de fezes muito líquidas pode ter um valor de CF falsamente diminuído. No entanto, o doseamento da CF é uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial de patologia orgânica ou funcional do trato gastrointestinal, podendo ser obtida de forma fácil, rápida e pouco invasiva (2,4).

Na doença hepática crónica, a barreira intestinal dos pacientes sofre alterações, nomeadamente infiltração por neutrófilos ao nível da mucosa. Crê-se que em pacientes com doença hepática crónica, há um sobrecrescimento bacteriano maioritariamente a nível jejunal e ileal (9). Esta migração bacteriana é considerada um dos fatores promotores do desenvolvimento de complicações cirróticas, como é o caso da encefalopatia hepática (10).

O transplante hepático (TH) é o tratamento de eleição de crianças com doença hepática terminal ou portadoras de distúrbios metabólicos relacionados com o fígado (11–13). Atualmente, a sobrevivência associada ao TH é excecional o que permite aos recetores uma melhoria significativa na qualidade de vida. Existem múltiplas indicações para TH em crianças, nomeadamente a colestase, os distúrbios metabólicos, tumores e a falência hepática aguda (11,12). De entre as doenças hepáticas colestáticas merece destaque a atresia das vias biliares extra-hepáticas (AVBEH). Trata-se de uma patologia rara que é diagnosticada na infância precoce pela apresentação clínica com icterícia persistente, acolia fecal, colúria,

hepatoesplenomegália, ascite, má-absorção intestinal e coagulopatia. Assim, nos dias de hoje, a AVBEH é uma das indicações mais frequentes para TH em crianças com idade inferior a 2 anos (14). A maioria dos pacientes é, primeiramente, submetida a uma hepatoportojejunosomia de Kasai que diminui a pressão nos ductos hepáticos ao possibilitar o restabelecimento da drenagem da biliar. Quando este procedimento falha em manter este escoamento, equaciona-se o TH como tratamento curativo (14). Este procedimento permite, então, adiar o TH, favorecendo o crescimento da criança e o desenvolvimento necessário para que o transplante seja mais viável. Por conseguinte, quando se realiza o TH é utilizada uma reconstrução do trânsito intestinal em Y-de-Roux. Esta anastomose deixa uma ansa do intestino delgado excluída, o que ao provocar estase nesse local favorecendo o desenvolvimento de um processo inflamatório (15).

Com vista à prevenção da rejeição do enxerto, todos os doentes são medicados com imunossupressão que inativa os linfócitos-T, inibe a proliferação de células medulares e a função dos macrófagos (11,12,16). Esta imunossupressão pode paradoxalmente influenciar o desenvolvimento de DII.

Em alguns doentes, pode surgir DII de novo após o transplante hepático, tanto sob a forma de colite ulcerosa, como sob a forma de doença de Crohn. A incidência de DII em pacientes com transplante hepático mostrou ser superior à da população geral, sendo que a cada cem mil pacientes transplantados, duzentos e seis desenvolvem DII (17). Esta relação está também descrita num caso clínico de um paciente de idade pediátrica (18). A DII de novo parece estar relacionada com um processo autoimune, bem como com alterações a nível dos padrões de atuação molecular. A presença de citomegalovirus (CMV) no órgão do dador, também mostrou ser a favor do desenvolvimento de DII de novo pós-transplante. O CMV, ao afetar a barreira epitelial e o tecido imunológico da mucosa intestinal, pode tornar-se um fator de risco para o surgimento de DII. Além disso, a terapêutica imunossupressora com Tacrolimus parece estar associada com o aparecimento de DII de novo, uma vez que este fármaco reduz os níveis de interleucina-2 dependentes das células T reguladoras (17).

Deste modo, tendo por base o anteriormente descrito, existe ainda muito por descobrir sobre esta proteína para podermos tirar o maior partido possível do seu doseamento. Torna-se, por isso, pertinente saber a sua aplicabilidade em diversas condições pediátricas. Este estudo tem como objetivo verificar a existência de associação entre os valores de CF de crianças submetidas a transplante hepático e a presença de sintomas gastrointestinais (GI), alterações bioquímicas na avaliação hepática e terapêutica imunossupressora. Isto terá em vista a capacidade de utilização desta proteína como marcador de possíveis complicações inflamatórias intestinais em doentes transplantados.

O objetivo deste trabalho é avaliar a existência de correlação entre valores de CF e variáveis clínicas, analíticas e terapêuticas de crianças e adolescentes submetidas a TH de modo a interpretar mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Material e métodos

Desenho do estudo e seleção dos participantes

A amostra do estudo, de natureza não probabilística, foi composta por 23 indivíduos com idade inferior a 18 anos. Foram selecionadas as crianças submetidas a transplante hepático seguidas na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre os anos de 2016 e 2021, que realizaram o doseamento da CF.

Foram analisados os sinais e sintomas GI nomeadamente vómitos, diarreia, icterícia, dor abdominal, acolia fecal e temperatura; os valores analíticos de função hepática (albumina e INR), citólise (AST, ALT) e colestase (γ -GT, FA, BRBD, BRBT) e a terapêutica imunossupressora prescrita a cada criança, no mesmo momento do doseamento de CF.

Recolha de dados

Foi solicitada autorização à Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra para a realização deste estudo, obtendo-se parecer favorável a 16 de fevereiro de 2022 com o nº de aprovação 090/CES, processo nº OBS.SF.235-2021. Foi pedida dispensa de consentimento informado, uma vez que, os dados foram irreversivelmente anonimizados no momento da recolha e fornecidos à investigadora já de modo anónimo.

Os dados foram recolhidos com recurso aos processos clínicos dos doentes através da plataforma *SClínico*, com recurso a relatórios pós-operatórios, diários clínicos do internamento, registos de consultas pré-operatórias e de seguimento.

Análise de dados

Para análise estatística dos dados recorreu-se ao programa de *software* SPSS, versão 24 para *Windows* tendo sido adotado um nível de significância de 0,05. Inicialmente, realizou-se a análise inferencial tendo em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes paramétricos, como por exemplo, a assumpção de normalidade e o número de observações. Neste caso, dado o tamanho reduzido da mesma foram utilizados testes não-paramétricos.

Para correlacionar a CF e os marcadores bioquímicos de avaliação hepática foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*, uma medida de associação não-paramétrica. Este coeficiente é obtido através da substituição dos valores das observações pelas respetivas ordens. As medidas de associação quantificam a intensidade e a direção entre duas variáveis.

Para relacionar a CF com a presença ou ausência de sinais e sintomas GI e com a terapêutica imunossupressora foi aplicado o teste de *Mann-Whitney*, um teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de pelo menos uma variável ordinal medida em duas amostras independentes.

Resultados

Caracterização da amostra

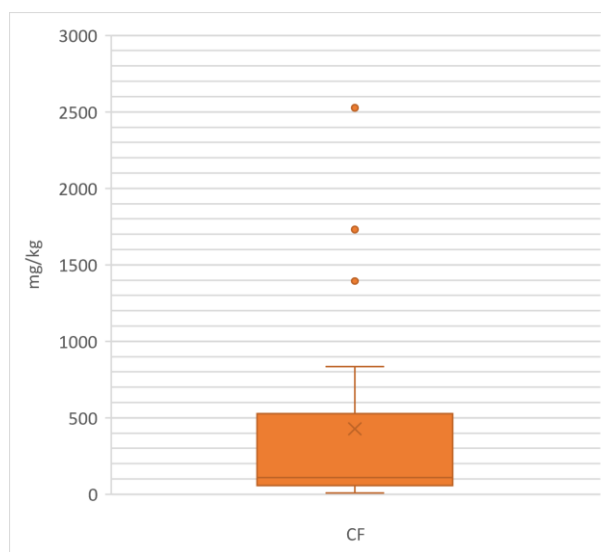
A amostra foi constituída por 23 participantes com idade inferior a 18 anos que realizaram transplante hepático e com doseamento da CF após o procedimento. Destes indivíduos, a maioria é representada pelo sexo masculino, correspondendo a 60,8% da amostra, sendo que o sexo feminino corresponde aos restantes 39,2%.

A amostra inclui indivíduos com idades compreendidas entre os 1 e 18 anos, com média de idades correspondente a 8,04 anos ($DP = 5,54$).

Os valores de CF foram recolhidos num período de 1 a 56 meses após o transplante hepático (mediana = 17 meses).

O valor CF encontrava-se elevada em todos os participantes, com um valor médio de 415,30mg/kg ($DP=506,13$). As distribuições dos valores de CF encontram-se especificadas na Figura 1.

Figura 1: Valores de calprotectina fecal.



Relativamente aos sinais e sintomas GI apresentados no momento do doseamento de CF: 4 crianças tinham vômitos (17,39%), 5 crianças apresentavam diarreia (21,73%), 18 crianças apresentavam icterícia (78,26%), 13 crianças tinham acolia fecal (56,52%) e 8 crianças afirmaram ter dor abdominal (34,38%). Por último, 12 crianças apresentavam febre (52,17%). As estatísticas (média e desvio padrão) da CF para os grupos de presença e ausência de cada um dos sinais e sintomas GI encontram-se na Tabela 1. A comparação entre os valores foi realizada por intermédio do teste de Mann-Whitney.

Tabela 1: Estatísticas para comparação da CF entre a presença e a ausência de sinais e sintomas GI.

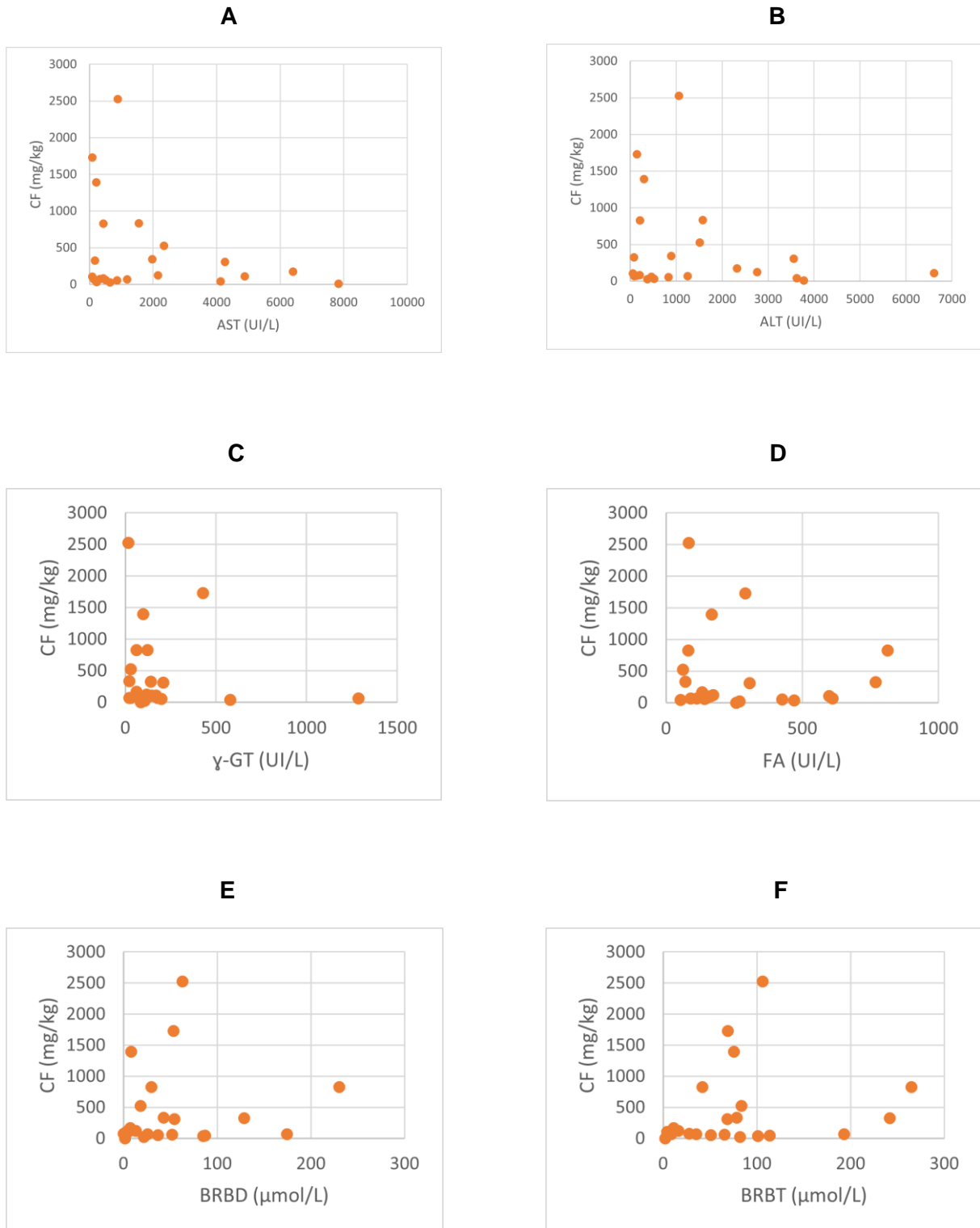
VÓMITOS								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	19	376,0	641,1	4	677,0	702,8	-301,0	0,074
DIARREIA								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	18	382,9	640,7	5	592,2	712,2	-209,3	0,709
ICTERÍCIA								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	5	498,9	716,8	18	408,8	645,9	90,1	0,709
ACOLIA FECAL								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	10	564,5	825,5	13	323,6	476,0	240,9	1,000
DOR ABDOMINAL								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	15	385,8	688,5	8	508,1	593,3	-122,3	0,272
FEBRE								
Não			Sim			dif.	p	
n	média	dp	n	média	dp			
CF (mg/kg)	11	371,3	547,1	12	480,7	745,7	-109,4	0,295

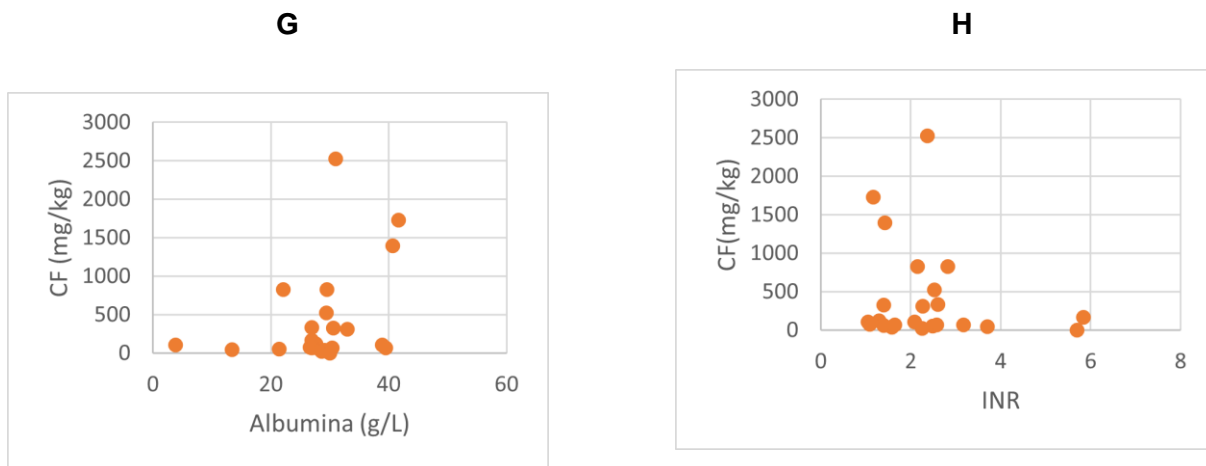
Verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas nos testes aplicados entre os valores de CF e a sintomatologia GI apresentada pelas crianças.

Relativamente aos dados bioquímicos, todos os participantes apresentaram valores elevados de AST (média=1814,48UI/L; DP=2201,19) e ALT (média=1405,79UI/L; DP=1666,21). Dos 23 participantes, 21 crianças tinham doseamentos elevados de γ -GT (média=203,67UI/L; DP=280,88) e 17 crianças apresentavam valores de FA elevados (média=273,83UI/L; DP=230,93). Todos os participantes apresentavam valores elevados de BRBT e BRBD (média=103,50 μ mol/L; DP=29,83 e média=74,00 μ mol/L; DP=21,58, respetivamente). Também os valores do INR se encontravam elevados em todas as crianças (média=2,37; DP=1,28). Por fim, os níveis de albumina apresentavam-se elevados em 4 crianças (média=28,54g/L; DP=8,34).

A Figura 2 mostra os valores de AST, ALT, γ -GT, FA, BRBD, BRBT, albumina e INR e a sua correlação com os valores de CF através de um diagrama de dispersão.

Figura 2: Distribuição dos valores de AST (A), ALT (B), γ -GT (C), FA (D), BRBD (E), BRBT (F), albumina (G) e INR (H) em função dos valores de CF.





A análise estatística realizada entre os valores de CF e os marcadores de função hepática encontra-se representada na Tabela 2.

Tabela 2: Correlação de *Spearman* aplicada no estudo da relação entre a CF e os marcadores de função hepática.

	CF (mg/kg)	<i>p</i>
AST/TGO (UI/L)	-0,238	0,571
ALT/TGP (UI/L)	-0,154	0,516
GGT (UI/L)	0,002	0,372
FA (UI/L)	-0,025	0,417
BRB Total ($\mu\text{mol/L}$)	0,499*	0,041
BRB Direta ($\mu\text{mol/L}$)	0,455*	0,046
Albumina (g/L)	0,280	0,144
INR	-0,013	0,271

*A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Da correlação entre a CF e os marcadores hepáticos existem correlações estatisticamente significativas, nomeadamente, a CF apresenta uma correlação positiva moderada com a BRBT ($r=0,499$; $p=0,041$), e também com a BRBD ($r=0,455$; $p=0,046$).

Por fim, deve-se destacar que todos os participantes se encontravam sob terapêutica imunossupressora: 15 crianças com a associação Tacrolimus + Micofenolato de mofetil + Prednisolona (65,22%), 6 crianças estavam medicadas com Tacrolimus + Prednisolona (26,08%) e 2 doentes estavam medicados apenas com Tacrolimus (8,70%). Observa-se que o valor médio de CF no grupo com 3 imunossupressores (353,86 mg/kg; DP=486,97) é inferior ao do grupo com 2 imunossupressores (645,55 mg/kg; DP=878,22), mas sem significância estatística ($p=0,482$).

Discussão

Este estudo teve como finalidade avaliar a existência de correlação entre valores de CF e variáveis clínicas, analíticas e terapêuticas de crianças e adolescentes submetidas a TH de modo a interpretar mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Segundo as *guidelines* da *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, os especialistas recomendam fortemente o doseamento desta proteína em caso de DII, uma vez que se mostrou superior aos marcadores serológicos no momento da decisão de progredir para procedimentos endoscópicos, por exemplo. É também aconselhada a sua avaliação no *follow-up* da DII a cada 6 meses e mesmo depois em caso de remissão. Adicionalmente, também é consensual a utilização da CF como marcador de inflamação em caso de anastomose intestinal. A CF é ainda capaz de ajudar no diagnóstico diferencial entre dor abdominal de causa orgânica ou funcional. No entanto, é desaconselhada a sua utilização no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca, doença celíaca, infeções por *H. Pylori* ou défices de absorção (7). No entanto, pouco se sabe sobre a sua utilidade nas crianças e adolescentes submetidos a TH.

Verificámos que todos os doentes transplantados hepáticos da amostra apresentam um valor elevado de calprotectina fecal. Este poderá ser considerado um viés da amostra uma vez que, se o doseamento de calprotectina fecal não é realizado por rotina, poderá ter sido solicitado para esclarecimento de sinais ou sintomas digestivos. No entanto, ao contrário do que era expectável não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que apresentava sinais e sintomas GI e a elevação dos níveis de CF.

Foi possível encontrar relação entre os valores de BRBT e de BRBD e a CF. O atual estudo provou que quanto mais os níveis de BRBT e BRBD se elevam, mais altos são também os valores de CF. Estes resultados sugerem que a CF poderá ser utilizada para diagnóstico de colestase ou complicações da via biliar associadas ao transplante. Não se verificou correlação estatisticamente significativa entre os valores de CF e os restantes marcadores bioquímicos de disfunção do enxerto hepático (AST, ALT, ALP, GGT).

Estes resultados vão ao encontro de Gerenli et al. (2016), que também não encontraram diferenças estatisticamente significativas. Gerenli et al. estudaram 24 crianças submetidas a transplante hepático tendo concluído que também não existiam diferenças estatisticamente significativas entre a alteração dos marcadores hepáticos e a CF (19).

Dada a escassa investigação atual sobre esta temática, torna-se difícil comparar os valores obtidos com resultados anteriores. Outra limitação do estudo ocorreu no momento da seleção dos participantes, uma vez que muitas crianças que tinham feito transplante hepático foram excluídas por não terem feito o doseamento da CF. Por isso, importa destacar que o reduzido tamanho da amostra poderá ter contribuído para a inexistência de evidência estatística no que se refere à correlação entre estes dados. Por outro lado, não conseguimos confirmar a existência ou ausência de inflamação intestinal, uma vez que não foram realizadas avaliações endoscópicas e histológicas.

Por fim, será importante desenvolver mais investigação nesta área de modo a tentar entender se a CF pode desempenhar algum papel no diagnóstico precoce de disfunção de enxerto hepático ou doença inflamatória intestinal.

Conclusão

A calprotectina fecal é uma ferramenta muito útil atualmente no diagnóstico de patologia inflamatória intestinal. Sabe-se que, após o transplante hepático, surge algum grau de inflamação no intestino (15).

Ao contrário do que se previa aquando da elaboração deste estudo, não se conseguiu estabelecer uma relação entre a elevação dos valores de CF e a sintomatologia GI. No entanto, provou-se haver relação entre a elevação dos valores de CF aquando da subida dos níveis de BRBT e BBRD, o que pode ser relevante no que diz respeito à sua utilidade para prever complicações, nomeadamente biliares associadas ao TH.

Portanto, torna-se indispensável que mais investigações sejam desenvolvidas nesta área por parte da comunidade científica, para que, desta forma, se possa tirar o maior partido do doseamento desta proteína que se mostra muito importante em condições que cursem com inflamação intestinal. Da mesma forma, seria pertinente a sensibilização dos pediatras para o doseamento da CF de modo que mais investigações possam ser conduzidas para sabermos cada vez mais sobre a sua aplicabilidade em múltiplas patologias pediátricas.

Agradecimentos

Inicialmente, agradeço à Mestre Juliana Roda pela disponibilidade, eficácia e prontidão com que dirigiu a sua orientação.

Agradeço, também, ao Doutor Francisco Caramelo pelo apoio, dedicação e cuidado fundamentais na elaboração deste trabalho final, assim como pelo conhecimento transmitido.

Por fim, agradeço à Dra. Isabel Gonçalves pela ajuda, atenção e como prontamente se disponibilizou para ajudar na realização deste trabalho.

Termino agradecendo à minha família, ao meu namorado e aos amigos por toda ajuda, apoio e encorajamento e por estarem sempre presentes nas adversidades.

Referências

1. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: Beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Med.* 2018;60(1):29–34.
2. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. *PLoS One.* 2016;11(3):1–10.
3. Jin Jeong S. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr.* 2019;62(8):287–91.
4. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. Vol. 72, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2021. 617–640 p.
5. Orfei M, Gasparetto M, Hensel KO, Zellweger F, Heuschkel RB, Zilbauer M. Guidance on the interpretation of faecal calprotectin levels in children. *PLoS One [Internet].* 2021;16(2 February):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246091>
6. Song JY, Lee YM, Choi YJ, Jeong SJ. Fecal calprotectin level in healthy children aged less than 4 years in South Korea. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):1–5.
7. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(4):617–40.
8. Lee YM, Min CY, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants < 7 months old. *Early Hum Dev.* 2017 May 1;108:45–8.
9. Alempijević T, Štulić M, Štulić, MiloCulafic D, Dragasevic S, Milosavljevic T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014;77(3):302–5.
10. Kim JE, Oh SH, Kim KM, Choi BH, Kim DY, Cho HR, et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J Korean Med Sci.* 2010;25(4):527–31.
11. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(6):648–74.
12. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: State of the art and future perspectives. *Arch Dis Child.* 2018;103(2):192–8.
13. Egea Valenzuela J, Jijón Crespín R, Serrano Jiménez A, Alberca de Las Parras F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of biliary

- complications after orthotopic liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(12):909–13.
14. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9702):1704–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60946-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60946-6)
 15. Leonardi MI, Ataide EC, Boin IFSF, Leonardi LS. Role of choledochojejunostomy in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1126–8.
 16. Phichaphop C, Apiwattanakul N, Techasaensiri C, Lertudomphonwanit C, Treepongkaruna S, Thirapattaraphan C, et al. High prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection following pediatric liver transplantation. 2020;0(June).
 17. Nannegari V, Roque S, Rubin DT, Quera R. A Review of inflammatory bowel disease in the setting of liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;10(10):626–30.
 18. Dehghani SM, Eshraghian A, Bahador A, Kakaei F, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. De novo inflammatory bowel disease after pediatric orthotopic liver transplant: A case report. *Exp Clin Transplant.* 2009;7(3):145–8.
 19. Gerenli N, Cantez MS, Ozden T, Gulloglu M, Ertekin V, Ugurcan OD. Evaluation of intestinal inflammation with fecal calprotectin in pediatric liver transplant patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63.