

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

GUILHERME COSTA

**EVOLUÇÃO TÉCNICA DO TRANSPLANTE DE INTESTINO E
MULTIVISCERAL**

BELO HORIZONTE

MINAS GERAIS – BRASIL

2015

GUILHERME COSTA

**EVOLUÇÃO TÉCNICA DO TRANSPLANTE DE INTESTINO E
MULTIVISCERAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia – Área de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Professor José Renan da Cunha Melo
Coorientador: Professor Kareem M. Abu-Elmagd

BELO HORIZONTE

MINAS GERAIS – BRASIL

2015

Costa, Guilherme.

C837e

Evolução técnica do transplante de intestino e multivisceral [manuscrito]./ Guilherme Costa. - - Belo Horizonte: 2015 241f.:il.

Orientador: José Renan Cunha Melo

Co-Orientador: Kareem Abu-Elmagd

Área de concentração: Cirurgia de Transplantes.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Órgãos/Transplante. 2. Intestino Delgado/Transplante. 3. Aspectos Técnicos. 4. Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Melo, José Renan da Cunha. II. Abu-Elmagd, Kareem M. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Medical School, University of Pittsburgh, USA. IV. Título

NLM: WI 400

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Jaime Arturo Ramírez

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PRÓ-REITOR: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

DIRETOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

COORDENADOR: Prof. José Renan da Cunha-Melo

SUBCOORDENADOR: Profa. Ivana Duval Araújo

COLEGIADO:

1. Profa. Ivana Duval Araújo
2. Prof. José Renan da Cunha-Melo
3. Prof. Marcelo Dias Sanches
4. Prof. Márcio Bittar Nehemy
5. Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto
6. Profa. Maria Isabel Toulson Davisson Correia

REPRESENTANTE DISCENTE: José Aloysio Mourão

Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

2015

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores, Doutores

Aprova/não aprova o trabalho de Tese intitulado

“Evolução técnica do transplante de intestino e multivisceral”; apresentado e defendido pelo Doutorando GUILHERME COSTA, para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. José Renan da Cunha-Melo Instituição: UFMG

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Kareem Abu-Elmagd Instituição: Case Western Reserve University

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Belo Horizonte, 9 de abril de 2015

DEDICATÓRIAS

Dedico esta tese...

À minha filha, Rafaela, pelo amor incondicional

Aos meus pais, Durval Costa (*in memoriam*) e Maria Conceição Rabelo Costa, pela vida, pelo amor, dedicação à família e suporte ao longo de minha vida

Aos meus irmãos e irmãs, pela amizade, e suporte contínuo

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Sou profundamente grato ao Professor José Renan da Cunha Melo, pelos ensinamentos clínicos e cirúrgicos, pelos ensinamentos científicos e orientação ao longo da minha vida acadêmica

Ao Professor Kareem M. Abu-Elmagd, pela ampliação dos meus conhecimentos em medicina, em cirurgia abdominal e em transplantes

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ênio Roberto Pietra Pedroso, pela minha introdução ao cuidado clínico de pacientes.

Aos Professores do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, especialmente aos professores da cirurgia do aparelho digestivo, pelos ensinamentos, cortesia e amizade.

Ao Professor Alcino Lázaro da Silva, pelo exemplo de dedicação ao ensino médico-cirúrgico.

Ao Professor Paulo Roberto Savassi Rocha, pelos ensinamentos de cirurgia geral e pelo suporte.

Aos Professores Walter Antônio Pereira e Agnaldo Soares Lima, pela introdução à especialidade de cirurgia de transplante de órgãos abdominais.

À Secretária do Instituto Alfa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais Senhorita Rosana Cruz, pela disponibilidade e ajuda.

Aos Professores Philippe Wolf, Karim Boudjema e Bernard Ellero da Université Louis Pasteur, Estrasburgo, França, pelos ensinamentos em cirurgia de transplante de órgãos abdominais.

Um agradecimento especial ao Professor Jorge Dionísio Reyes, pela oportunidade de continuar meu treinamento em cirurgia de transplantes na Universidade de Pittsburgh e pelo suporte decisivo nos meus primeiros anos em Pittsburgh.

Ao Professor John J. Fung, pela oportunidade de continuar meu treinamento em cirurgia de transplantes na Universidade de Pittsburgh e pela oportunidade de realizar minha segunda residência em cirurgia geral na Universidade de Pittsburgh.

Aos Professores Marshall Webster, Timothy R. Billiar e Kenneth Lee, pela oportunidade de realizar minha segunda residência em cirurgia geral na Universidade de Pittsburgh.

Às enfermeiras coordenadoras, *physician assistants*, *nurse practioners*, e funcionários administrativos do Intestinal Rehabilitation and Transplant Center – IRTC- Thomas E. Starzl Transplantation Institute - Universidade de Pittsburgh, pela dedicação ao trabalho, competência e amizade.

À Senhora Darlene Koristky RN, pelo auxílio na realização desta tese.

À Senhora Dolly Martin RN, coordenadora de banco de dados do Intestinal Rehabilitation and Transplant Center – IRTC- Thomas E. Starzl Transplantation Institute - Universidade de Pittsburgh, pela manutenção acurada do banco de dados, sem o qual esta tese não seria possível.

Aos colegas e pessoal administrativo do Thomas E. Starzl Transplantation Institute da Universidade de Pittsburgh pela amizade e estímulo, especialmente às Senhoras Bernice A. Kula e Pamela Slivinske.

Ao Senhor William Irish, do Clinical Trials and Consulting Services, Cincinnati, OH, USA pelo tratamento estatístico dos dados.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
GLOSSÁRIO	xiv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	5
3. HISTÓRICO	7
3.1 MODELOS EXPERIMENTAIS	9
3.2 TRANSPLANTE DE INTESTINO CLÍNICO NA ERA DA IMUNOSSUPRESSÃO CONVENCIONAL	10
3.3 TRANSPLANTE DE INTESTINO CLÍNICO NA ERA DA CICLOSPORINA	12
3.4 TRANSPLANTE DE FÍGADO-INTESTINO E MULTIVISCERAL NA ERA DA CICLOSPORINA	13
3.5 TRANSPLANTE DE INTESTINO CLÍNICO NA ERA DO TACROLIMO	16
4. REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1 PERFUSÃO DO ENXERTO	19
4.2 CIRURGIA DO DOADOR	20
4.3 CIRURGIA DO RECEPTOR	22
4.3.1 Transplante de intestino isolado	22
Reconstrução vascular	22
Reconstrução da continuidade do trato digestivo	24
4.3.2 Transplante de intestino-pâncreas.....	24
Reconstrução vascular	24
Reconstrução da continuidade do trato digestivo	25
4.3.3 Transplante de fígado-intestino	25

Reconstrução vascular	25
Reconstrução da continuidade do trato digestivo e da via biliar	26
4.3.4 Transplante multivisceral	27
Reconstrução vascular	28
Reconstrução da continuidade do trato digestivo e drenagem do pâncreas nativo	29
4.3.5 Transplante multivisceral modificado	29
Reconstrução vascular	30
Reconstrução da continuidade do trato digestivo e da via biliar	30
4.3.6 Transplante de cólon	30
4.3.7 Nomenclatura do transplante intestinal	30
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
5.1 CASUÍSTICA	33
5.1.1 Receptores	33
5.1.2 Doadores	33
5.2 MÉTODOS	33
5.2.1 Avaliação pré-transplante	34
5.2.2 Indicações para transplante	35
5.2.3 Contraindicações para transplante	38
5.2.4 Cirurgia de preparação para transplante (avaliação de viabilidade e comprimento do intestino, ressecções de tumores benignos, tratamento de fístulas, controle de infecção abdominal)	39
5.2.5 Avaliação do doador	42
5.2.6 Manejo clínico do doador	44
5.2.7 Aspectos da anestesia do doador	45
5.2.8 Aspectos técnicos da cirurgia do doador	45
Enxerto de intestino isolado	48
Enxerto fígado-intestino	51
Enxerto intestino-pâncreas	52
Enxerto multivisceral	54
Enxerto multivisceral modificado	55
Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon	56
Enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral	56
Enxerto de fígado-intestino ou multivisceral com rim <i>in situ</i>	57
Enxerto intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante	

heterotópico	57
5.2.9 Aspectos técnicos da cirurgia de preparo do enxerto em <i>back table</i>	58
Enxerto de intestino isolado	59
Enxerto fígado-intestino	62
Enxerto intestino-pâncreas	64
Enxerto multivisceral	66
Enxerto multivisceral modificado	70
Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon	71
Enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral	72
Enxerto de fígado-intestino ou multivisceral com rim <i>in situ</i>	73
Enxerto intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante heterotópico	74
5.2.10 Aspectos da anestesia do receptor.....	74
5.2.11 Aspectos técnicos da cirurgia do receptor	77
Princípios	78
Transplante de intestino isolado	79
Transplante de fígado-intestino	83
Transplante de intestino-pâncreas	84
Transplante multivisceral	85
Transplante multivisceral modificado	89
Transplante de todas as modalidades de enxerto de intestino combinado com segmento de cólon	91
Transplante de enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral	92
Transplante de fígado-intestino ou multivisceral com rim <i>in situ</i>	92
Transplante intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante heterotópico	92
5.2.12 Cirurgia de enterectomia do enxerto	93
5.2.13 Cirurgia do retransplante	93
5.2.14 Períodos de Estudo	94
• Período de maio de 1990 a abril de 2000	94
• Período de maio de 2000 a maio de 2010	94
5.2.15 Protocolos de imunossupressão	95
• Protocolo tipo I	95
• Protocolo tipo II	95
• Protocolo tipo III	96

5.2.16 Equipe multidisciplinar	96
5.2.17 Análise estatística	97
6. RESULTADOS	98
6.1 PERÍODO DE MAIO DE 1990 A ABRIL DE 2000	100
6.1.1 Reinício da atividade e modificação do protocolo de imunossupressão	101
6.1.2 Irradiação do enxerto	101
6.1.3 Reconstrução vascular	101
6.1.4. Reconstrução do trato gastrointestinal	102
6.1.5 Transplante de cólon	102
6.1.6 <i>Shunt</i> portocava no transplante de fígado-intestino	103
6.1.7 Embolização pré-operatória de artérias nativas ou do enxerto	103
6.1.8 Enxerto multivisceral modificado	104
6.1.9 Manutenção da integridade da via biliar no transplante fígado-intestino	104
6.1.10 Manutenção da totalidade do pâncreas no enxerto fígado-intestino.....	104
6.1.11 Redução do volume do enxerto	104
6.1.12 Transplante intestino-pâncreas	105
6.1.13 Reconstrução biliar no transplante de intestino-pâncreas	105
6.1.14 Resumo da evolução técnica no período maio de 1990 a abril de 2000	105
6.2 PERÍODO DE MAIO DE 2000 A MAIO DE 2010	106
6.2.1 Transplante multivisceral	106
6.2.2 Transplante multivisceral modificado	106
6.2.3 Transplante de cólon	107
6.2.4 Manutenção de conduto colônico previamente anastomosado ao duodeno	107
6.2.5 CMV e imunossupressão	107
6.2.6 Preservação do enxerto	107
6.2.7 Resumo da evolução técnica no período maio de 2000 a maio de 2010	107
6.3 COMPLICAÇÕES.....	108
6.3.1 Complicações vasculares	108
Complicações arteriais	108
• Desvascularização mural do enxerto arterial	109
• Trombose parcial do enxerto arterial	109
• Pseudoaneurisma do enxerto arterial	111
• Pseudoaneurisma de coto de tronco celíaco ou de coto de enxerto arterial do primeiro transplante	113
• Pseudoaneurisma em prótese aórtico-bifemoral	113

•	Ruptura do enxerto arterial	113
•	Aneurisma de artérias esplâncnicas nativas	114
	Complicações venosas	115
•	Trombose parcial do enxerto venoso	115
•	Trombose completa do enxerto venoso.....	115
•	Trombose da anastomose portoportal	115
•	Trombose da anastomose portocava	116
•	Trombose das veias hepáticas	116
•	Encefalopatia secundária à drenagem sistêmica do enxerto de intestino isolado .	118
	Complicações linfáticas	118
	6.3.2 Complicações do trato gastrointestinal	119
	Complicações gastrointestinais.....	119
•	Fístulas na anastomose gastro-gástrica, na piloroplastia, no coto de duodeno nativo, na anastomose intestinal proximal, no sítio da jejunostomia, na anastomose intestinal distal e retração da ileostomia	119
•	Sangramento nas anastomoses digestiva e no sítio da gastrostomia.....	120
•	Dismotilidade gastrointestinal	120
•	Hérnia interna.....	120
	Complicações biliares	120
•	Fístula na anastomose bílio-digestiva	120
•	Fístula na anastomose coledococoledociana.....	121
•	Disfunção do esfíncter de Oddi.....	121
•	Litíase biliar	121
	Complicações pancreáticas	122
•	Fístula da cabeça do pâncreas	122
•	Fístula da cauda do pâncreas	122
•	Pancreatite aguda	123
•	Pancreatite crônica do pâncreas nativo	123
	6.3.3 Complicações da cavidade e parede abdominal.....	123
•	Complicações infecciosas	123
•	Complicações relacionadas à perda do domicílio da cavidade abdominal ...	124
•	Complicações da cicatrização da ferida cirúrgica	125
	6.3.4 Complicações neurológicas	125
	6.3.5 Recorrência da doença primária	126

•	Doença de Crohn.....	126
•	Tumores desmóides.....	126
6.4	CAUSAS DE FALÊNCIA DO ENXERTO	126
6.5	ENTERECTOMIA DO ENXERTO E RETRANSPLANTE	127
6.6	SOBREVIDA DOS PACIENTES E ENXERTOS	128
6.7	REABILITAÇÃO EM LONGO PRAZO	133
7.	DISCUSSÃO	134
	Cirurgia de preparo para transplante	137
	Indicação para transplante	137
	Critérios para aceitação do doador	139
	Manejo clínico do doador	140
	Cirurgia do doador	141
	Cirurgia de preparo do enxerto em <i>back table</i>	142
	Infusão concomitante de medula óssea do doador	143
	Irradiação do enxerto intestinal	143
	Pré-condicionamento	144
	Cirurgia do receptor	144
	Conduitos vasculares	145
	Preservação do bloco pancreato-duodenal no enxerto fígado-intestino	145
	<i>Shunt</i> portocava	145
	Fístulas do trato gastrointestinal	146
	Transplante multivisceral modificado	146
	Transplante multivisceral	147
	Transplante intestino-pâncreas	147
	Transplante de cólon	148
	Transplante de intestino com enxertos reduzidos	149
	Transplante de baço	149
	Reconstrução da parede abdominal	150
	Transplante simultâneo, não composto, de fígado e intestino	151
	PTLD e neoplasias não linfóides	151
	Doenças urogenitais	151
	Complicações neurológicas e metabólicas.....	152
	Rejeição	152
	Rejeição aguda	152

Rejeição crônica	153
Doença do enxerto contra o hospedeiro – GVHD	153
Equipe multidisciplinar	154
Nomenclatura	154
Sobrevida do receptor e do enxerto	154
Reabilitação e qualidade de vida após transplante	155
Retransplante	155
Publicações	156
8. CONCLUSÃO	157
9. PERSPECTIVAS	160
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	162
ANEXOS	178
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética da Universidade de Pittsburgh em 2003, revisado em 2006.....	179
ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética da Universidade de Pittsburgh em 2012.....	180
ANEXO C - Critérios para diagnóstico de morte encefálica da American Academy of Neurology	181
ANEXO D - Modelo de ficha clínica do doador – UNOS	186
ANEXO E - Relação das publicações com participação do autor.....	192
ANEXO F - Ata da defesa de tese	201

LISTA DE FIGURAS

Figura 3-1 – A- Alexis Carrel (1873-1944) desenvolveu as bases técnicas de anastomoses vasculares que permitiram o desenvolvimento do transplante de órgãos sólidos. Ele foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1912 por suas técnicas pioneiras de suturas vasculares. B- Ilustração da técnica de triangulação de anastomose vascular proposta por Carrel em 1902. C- Ilustração da técnica de criação de patch em torno de vaso a ser anastomosado, como proposto por Carrel em 1906, como tentativa de reduzir a incidência de trombose vascular na anastomose. Este patch de Carrel permitiu o aprimoramento das técnicas de cirurgia vascular com grande implicação no desenvolvimento do transplante de órgãos sólidos. Modificado de Carrel,^{8,9} com permissão. 9

Figura 3-2 – A- Thomas E. Starzl, M.D., pioneiro no campo de transplante de órgãos abdominais, realizou o primeiro transplante de fígado em 1963 e o primeiro transplante multivisceral em 1983. Seus estudos experimentais no final da década de 1950 e início da década de 1960 estabeleceram as bases para o transplante de órgãos abdominais. B- Ilustração da técnica de implante de enxerto multivisceral experimental no cão, proposto por Starzl & Kaupp, em⁶ 1960. Este modelo experimental serviu de base para o desenvolvimento dos transplantes de intestino e multivisceral, em humanos. 10

Figure 3-3 - Ralph A. Deterling, Jr., M.D. (1917-1992) realizou o primeiro e segundo transplantes de intestino em humanos em 1964, no Boston Floating Hospital. Os relatos destes casos nunca foram publicados. 11

Figura 3-4 – A- Professor Massayuki Okumura realizou o primeiro e segundo transplantes de intestino isolado do Brasil no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em setembro de 1968 e em outubro de 1970, respectivamente. B- Equipe do Professor M. Okumura realizando transplante de intestino isolado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em setembro de 1968. Com permissão do Professor M. Okumura. 11

Figura 3-5 – A- Ilustração do procedimento *cluster* original com transplante do fígado, pâncreas e duodeno em bloco após exenteração dos órgãos do compartimento supra-mesocólico e do cólon. * Preservação de parte do estômago nativo e anastomoses do duodeno do enxerto em continuidade com o estômago e jejuno nativos. B-Modificação do procedimento *cluster* com transplante somente do fígado. * Preservação de um terço ou mais do estômago nativo associada à preservação do corpo e cauda do pâncreas. ** Preservação de um terço ou mais do estômago e pancreatectomia total. C- Procedimento *cluster* associado ao transplante de ilhotas pancreáticas, infundidas na veia porta do enxerto hepático. *Procedimento *cluster* associado ao transplante de ilhotas pancreáticas, autólogas isoladas em laboratório, com preservação de um terço ou mais do estômago nativo. Modificado de Alessiani et al.;¹⁵⁸ com permissão. 15

Figura 4-1 - Ilustração da técnica de separação dos enxertos de fígado, pâncreas e intestino isolado de um mesmo doador. Note a preservação da artéria pancreático-duodenal inferior no enxerto de pâncreas por meio da limitação da dissecação cirúrgica da artéria e veia mesentéricas superiores a um nível inferior à origem da artéria cólica média. Modificado de Abu-Elmagd et al.;⁷² com permissão. 22

Figura 4-2 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto de intestino isolado com drenagem

venosa por meio de anastomose término-lateral da veia mesentérica superior do enxerto à veia porta nativa. (A) Detalhe de variação técnica mostrando influxo arterial por meio de anastomose direta da artéria mesentérica superior do enxerto à aorta abdominal e drenagem venosa do enxerto por meio de anastomose da veia mesentérica superior à veia cava inferior infra-renal. (B) Detalhe de variação técnica mostrando a drenagem venosa do enxerto por meio de anastomose da veia mesentérica superior do enxerto à veia mesentérica superior nativa. Modificado de Todo et al.;¹²⁴ com permissão..... 24

Figura 4-3 – Ilustração da técnica de transplante de enxerto fígado-intestino com duodenopancreatectomia total do enxerto. Notar a reconstrução da via biliar por meio de anastomose coledocojejunal e a drenagem dos órgãos nativos por meio de anastomose porto-portal término-lateral. *Modificado de Todo et al.;¹²⁴ com permissão. **Modificado de Abu-Elmagd et al.;³⁴ com permissão. 27

Figura 4-4 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral com rins e cólon em bloco. Notar a preservação do tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artéria renal direita em conduto de aorta abdominal anastomosado à aorta abdominal infra-renal do receptor. As extremidades proximais do conduto arterial de aorta abdominal (seta larga) e da veia cava inferior (seta estreita) do enxerto foram fechadas com suturas vasculares contínuas na cirurgia em *back table*. Notar ileostomia em alça no íleo terminal e implante dos ureteres à bexiga de forma convencional. Modificado de Starzl et al.;³ com permissão. 27

Figura 4-5 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral. Notar anastomose gastrogástrica, piloroplastia, jejunostomia, anastomose ileocolônica e ileostomia. Reconstrução vascular por apenas uma anastomose venosa (técnica de *piggy-back*) e uma anastomose arterial. Modificado de Todo et al.;¹²⁴ com permissão. 28

Figura 4-6 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral modificado com duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos e preservação do baço. Esta técnica foi utilizada na Universidade de Pittsburgh entre os anos de 1993 e 1999. Modificado de Todo et al.;¹²⁴ com permissão. 30

Figura 5-1- Arteriografia mesentérica evidenciando trombose venosa completa do sistema venoso esplâncnico. Durante a fase venosa desta angiografia observa-se drenagem venosa somente por meio de colaterais no lado esquerdo do abdômen (setas). Não se evidenciam as veias mesentérica superior e porta. 38

Figura 5-2 – A- Tomografia computadorizada mostrando recorrência de tumor desmóide intraabdominal e pélvico. B- Aspecto intra-operatório após remoção completa dos tumores. Notar a esqueletização de veia cava inferior, aorta, vasos ilíacos e ureteres. Bexiga psicoica foi necessária à esquerda para remoção completa dos tumores. C- Aspecto pré-operatório em paciente vítima de múltiplos traumas abdominais por arma de fogo encaminhado após várias cirurgias abdominais. D- Aspecto pós-operatório. 40

Figura 5-3 – A*- Técnica de alongamento intestinal baseada na divisão longitudinal do intestino conforme descrita por Bianchi. B** - Técnica de enteroplastia transversa em série (STEP).

Notar redução de calibre e aumento de comprimento do intestino curto por meio de transecções parciais, seriadas, com grampeador linear cortante, de metade do diâmetro do intestino, alternando as faces mesentérica e antimesentérica. C- Aspecto pós-cirúrgico. * Modificado de Bianchi;¹⁰⁵ com permissão. ** Modificado de Chang et al.;¹⁰⁶ com permissão. 41

Figura 5-4 - Aspectos per-operatórios da cirurgia do doador de enxerto multivisceral modificado. A- Via de acesso consistindo de esternotomia mediana e laparotomia xifopúbica. A incisão abdominal é completada por meio de incisões transversas bilaterais. Notar o intestino delgado envolto em compressa cirúrgica e o cólon no aspecto inferior da fotografia. B- Aorta abdominal exposta e reparada. C- Aspecto do fígado, estômago e duodeno-pâncreas. D- Colédoco distal seccionado, vesícula biliar aberta e via biliar irrigada. E- Aorta supra-celiaca reparada para clampagem e esôfago abdominal seccionado com grampeador cirúrgico. F- Mobilização medial completa do bloco espleno-pancreato-duodenal. 47

Figura 5-5 – Separação em *back table* de enxertos de fígado isolado e intestino-pâncreas. A- Colédoco distal. B- Artéria gastroduodenal. C- Veia porta. D- Artéria hepática comum. 53

Figura 5-6 – Preparo para realização da cirurgia do enxerto em *back table*. A- Mesa cirúrgica *back table*. B- Cuba rim envolta em compressa cirúrgica usada como suporte no preparo dos condutos arterial e venoso e solução de Ringer a 4°C para testes de vazamento dos condutos vasculares. D- Enxerto acondicionado em quatro sacos plásticos envoltos por gelo. E- Enxerto trazido para a mesa de *back table*. 59

Figura 5-7 - Cirurgia em *back table* de preparo de condutos vasculares. A- Enxerto arterial consistindo de segmentos da crossa da aorta, tronco braquiocefálico, artérias carótida e subclávia esquerdas. Notar fechamento do coto da artéria subclávia direita com sutura contínua. B- Enxerto venoso consistindo de segmentos de veias inominada, tronco braquiocefálico e veia cava superior. Notar fechamento do coto do tronco braquiocefálico com sutura contínua (seta) 60

Figura 5-8 – Enxerto de intestino isolado. A- Ilustração mostrando o nível de transecção dos vasos mesentéricos superiores cranial à inserção da veia e à emergência da artéria cólicas médias. O primeiro ramo arterial jejunal está ligado. B- Primeiro ramo arterial jejunal ligado (seta) e coto da artéria mesentérica com a extensão usualmente obtida neste enxerto. C- Coto da veia cólica média conectado à veia mesentérica superior usado como referência para o nível de secção desta veia. D- Enxerto preparado para implante. 62

Figura 5-9 - Ilustração de enxerto fígado-intestino. A*- Ilustração de enxerto fígado-intestino com redução do componente pancreático por meio de pancreatemia corpo-caudal. Esta técnica foi utilizada na Universidade de Pittsburgh durante o ano de 1999. Notar a preservação das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. B**- Desenho esquemático mostrando o enxerto com preservação de todo o pâncreas e das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. Esta técnica é utilizada na Universidade de Pittsburgh desde o ano 2000. A preservação do bloco pancreato-duodenal reduz a complexidade da cirurgia, evitando a necessidade de realização de anastomose biliodigestiva e suas possíveis complicações. C- Detalhe da esplenectomia com ligadura dos vasos junto ao baço para evitar lesão de tecido

pancreático. D- Modo de acondicionamento do enxerto imediatamente antes da transferência para o campo cirúrgico. *Modificado de Abu-Elmagd et al.;⁷² com permissão.**Modificado de Bueno et al.;¹²⁶ com permissão. 63

Figura 5-10 - Ilustração de enxerto de intestino e pâncreas. A*- Vista anterior mostrando os cotos da veia porta e das artérias mesentérica superior e esplênica, assim como, os cotos ligados dos vasos cólicos médios. O coto do colédoco distal ligado não é mostrado. B*- Vista posterior mostrando a reconstrução arterial por meio de enxerto bifurcado de artérias ilíacas anastomosadas à artéria esplênica e à artéria mesentérica superior. A drenagem venosa é feita por meio de enxerto de veia ilíaca comum anastomosada à veia porta. C- Reconstrução arterial em *back table* com enxerto vascular bifurcado. D- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*. Notar o fechamento do coto duodenal. *Modificado de Abu-Elmagd K et al.;⁷² com permissão. 65

Figura 5-11 – Enxerto multivisceral. A*- Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar preservação de coto de esôfago abdominal, do estômago, da totalidade do pâncreas e das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. O *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior está indicado pela seta. O baço é removido. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*. * Modificado de Todo et al.;¹²⁴ com permissão.66

Figura 5-12 – Aspecto do preparo do enxerto arterial de aorta descendente. A- Dissecção dos tecidos peri-aórticos e ligaduras dos ramos arteriais. B- Enxerto preparado. C- Teste de vazamento. D- Bipartição do enxerto. Normalmente o segmento proximal é utilizado na reconstrução em *back table* e o distal anastomosado à aorta do receptor. 67

Figura 5-13 – Reconstrução arterial utilizada nos enxertos fígado-intestino, multivisceral e multivisceral modificado, utilizando *patch* de Carrel. A- Ilustração de *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior. Notar as opções de anastomose do conduto em posições supra-celíaca ou infrarrenal na aorta do receptor. A posição do conduto proximal define a orientação do conduto distal utilizado na reconstrução em *back table*. Os condutos proximal e distal são anastomosados à aorta e ao *patch* de Carrel, respectivamente, antes da transferência do enxerto da *back table* para o receptor. B- Alternativa de reconstrução arterial quando os enxertos renais são transplantados em bloco ou retirados sem manutenção de *patches* nas artérias renais. Esta variação da técnica de reconstrução arterial evita a necessidade de anastomose em *back table* usando *patch* de Carrel. As extremidades proximal ou distal da aorta são fechadas com sutura contínua. C- Confecção do *patch* de Carrel. D- Aposição do *patch* de Carrel ao conduto arterial. E- Reconstrução arterial em *back table* terminada. F- Teste de vazamento da reconstrução arterial..... 69

Figura 5-14 – Enxerto multivisceral modificado. A*- Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar preservação de segmento de esôfago abdominal, do estômago, da totalidade do pâncreas, de segmento de veia porta em continuidade com o intestino. Os cotos da artéria hepática comum, colédoco distal ligado e o *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior (seta). O baço é removido. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*, mostrando o conduto arterial anastomosado ao *patch* de Carrel (seta), o estômago com o bloco duodenopancreático e o intestino envolto em compressa cirúrgica. * Modificado

de Abu-Elmagd et al.; ⁷² com permissão.	70
Figura 5-15 – Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon. A- Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar a preservação do cólon em continuidade com o íleo terminal preservando a papila ileocecal. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em <i>back table</i> . Notar as ligaduras dos vasos cólicos médios (setas)	71
Figura 5-16 - Ilustração de enxerto fígado-intestino com redução do componente hepático. A- Por meio de trisegmentectomia direita. B- Por meio de lobectomia esquerda. Note a preservação de todo o pâncreas do doador, a preservação das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino, e os cotos da artéria hepática, veia porta e duto hepático. Modificado de Bueno et al.; ¹²⁶ com permissão.	72
Figura 5-17 - Ilustração de enxerto multivisceral com rim <i>in situ</i> . Notar o rim direito (setas estreitas), ureter (setas largas), e veia cava inferior (pinça hemostática).	73
Figura 5-18 - Preservação de conduto colônico em receptor de enxerto de intestino isolado com anastomose prévia entre a segunda porção do duodeno e cólon. Notar o pedículo vascular para o conduto colônico e para o cólon distal. O conduto de cólon está demarcado pelas linhas tracejadas.	80
Figura 5-19 – Alternativas da reconstrução vascular. A: Anastomose direta entre as veias mesentéricas do doador e receptor. A- Condutos de extensão anastomosados à veia cava inferior e aorta infrarrenal. B- Condutos de extensão anastomosados à artéria ilíaca direita e à renal esquerda. Notar coto de conduto do primeiro transplante (seta). C- Conduto venoso sendo anastomosado à veia renal esquerda. D- Conduto venoso anastomosado à veia esplênica. ..	81
Figura 5-20 – Reperfusão do enxerto. A- Antes da abertura dos clampes vasculares. B- Abertura dos clampes vasculares com o retorno da coloração normal do enxerto. C- Condutos vasculares antes da reperfusão. D- Condutos vasculares após a reperfusão. Notar os aspectos dos enxertos antes e após a reperfusão.	82
Figura 5-21 – Perfusão do enxerto. A- Boa perfusão. B- Qualidade moderada de perfusão evidenciada por espasticidade segmentar e isquemia da margem antimesentérica. C- Qualidade ruim de perfusão. Notar heterogeneidade da perfusão.	83
Figura 5-22 – Transplante fígado-intestino. A- Ilustração do transplante fígado-intestino. B- <i>Shunt</i> portocava (setas). Este <i>shunt</i> é criado nos transplantes fígado-intestino e multivisceral com preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal.	84
Figura 5-23 – A- Ilustração da reconstrução do trato digestivo em transplante de intestino-pâncreas. Notar preservação do fígado, estômago e bloco espleno-pancreato-duodenal, fechamento do coto duodenal do enxerto, jejunostomia, anastomose ileocolônica e ileostomia. B- Reconstrução vascular mostrando: conduto venoso (cv), conduto arterial (ca), duodeno (d) e pâncreas (p).	85

Figura 5-24 – Transplante multivisceral. A*- Ilustração do transplante multivisceral. B- Conduto arterial anastomosado à aorta antes da hepatectomia visando diminuir a duração da fase anepática. Tronco celíaco clampado e seccionado (seta). C- Cavidade abdominal após retirada dos órgãos nativos. Coto gástrico (a), clampe vascular nas veias hepáticas (b), clampe vascular no tronco celíaco (c), veia cava inferior (d), aorta (e), conduto arterial (f), rins (g) e compressa envolvendo o coto de cólon sigmoide (h). D- Implante do enxerto, anastomose de veia cava pela técnica de *piggy-back*. Notar o fígado, e demais componentes do enxerto envoltos em compressa. E- Anastomose entre os dois condutos arteriais. F- Aspecto final da cavidade após reperfusão do enxerto.* Modificado de Todo et al.;⁸¹ com permissão. 88

Figura 5-25 – Ilustração do transplante multivisceral com preservação do bloco esplenopancreato-duodenal..... 89

Figura 5-26 – Transplante multivisceral modificado. A*- Ilustração do transplante multivisceral modificado com preservação do bloco esplenopancreato-duodenal. B*- Ilustração do transplante multivisceral modificado com duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos e preservação do baço. Notar a anastomose da veia porta do enxerto à veia mesentérica superior nativa e a anastomose colédococolédociana, com dreno de Kehr. C- Ilustração da inversão de posição dos segmentos proximal e distal do colédoco no transplante de fígado isolado e multivisceral modificado. D- Coto do colédoco distal (setas estreitas), coto da veia mesentérica superior (setas largas) e conduto arterial anastomosado à aorta. E- Anastomose láterolateral entre os duodenos nativo e do enxerto. * Modificado de Abu-Elmagd et al.;⁸⁴ com permissão. 90

Figura 5-27 – Transplante intestinal associado a segmento de cólon. A*- Ilustração de reconstrução tipo *pull-through*. B- Aspecto do enxerto após reperfusão mostrando a reconstrução por anastomose colocolônica término-terminal (setas). C- Aspecto saudável da mucosa colônica do enxerto em reconstrução tipo *pull-through*. * (Modificado de Eid K et al.;¹³⁷ com permissão). 91

Figura 6-1 – Trombose parcial de enxerto arterial. A- Angulação e trombose parcial do conduto arterial em reconstrução tridimensional de angiografia por tomografia computadorizada em transplante fígado-intestino. B- Trombose parcial do *patch* de Carrel com trombose completa do tronco celíaco e perviedade da artéria mesentérica superior. 110

Figura 6-2 – Pseudoaneurisma arterial. A- Pseudoaneurisma de *patch* de Carrel (setas) em receptor de enxerto multivisceral. B- Diagnóstico confirmado por arteriografia demonstrando sangramento ativo. Balão endovascular para controle temporário. O sangramento foi controlado cirurgicamente. C- Tomografia computadorizada em receptor de enxerto multivisceral demonstrando pseudoaneurisma de *patch* de Carrel (seta) com sangramento ativo e hematoma. D- Arteriografia confirmando o sangramento (setas). 112

Figura 6-3 - Pseudoaneurisma de coto de enxerto arterial do primeiro transplante. A- Arteriografia demonstrando pseudoaneurisma de coto de enxerto arterial infrarrenal do primeiro transplante multivisceral. B- Reconstrução tridimensional demonstrando *stent* na aorta. Notar a posição supracelíaca do conduto arterial do segundo transplante. C- Tomografia computadorizada demonstrando grande hematoma intra-abdominal após transplante multivisceral. D- Arteriografia

demonstrando ruptura parcial do conduto arterial. Este paciente foi tratado cirurgicamente com remoção do componente intestinal do enxerto. 114

Figura 6-4 - A- Tomografia computadorizada em receptor de intestino isolado demonstrando trombose parcial do enxerto venoso (setas). B- Reconstrução tridimensional demonstrando ausência de trombo após tratamento com anticoagulante. C- Fase venosa de arteriografia da mesentérica superior em receptor de enxerto de intestino isolado demonstrando trombose completa do conduto venoso e drenagem por meio de colaterais. Notar a reconstituição do fluxo na veia porta (setas). D- Fase venosa de arteriografia da esplênica nativa em receptor de enxerto fígado-intestino demonstrando trombose completa da veia esplênica e do *shunt* portocava. E- Tomografia computadorizada em receptor de enxerto multivisceral demonstrando infarto venoso extenso do enxerto hepático e patência dos ramos direito e esquerdo da veia porta. F- Venograma demonstrando trombose das veias hepáticas. A indicação para o transplante deste paciente foi síndrome de Budd-Chiari. 117

Figura 6-5 - Tomografias computadorizadas demonstrando coleções quilosas (setas) A- Em receptor de enxerto multivisceral modificado. B- Em receptor de enxerto de intestino isolado 119

Figura 6-6 - Complicações biliares e pancreáticas. A- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada em receptor de enxerto multivisceral modificado, demonstrando dilatação da via biliar tratada por meio de colocação de *stent* no duto pancreático do enxerto (B). Ilustração da posição anteriorizada de enxerto pancreático em paciente receptor de enxerto multivisceral modificado. C- Pancreatite aguda no segundo dia de pós-operatório em transplante multivisceral. D- Necrose parcial da cabeça e do corpo do pâncreas resultante de pancreatite aguda grave dois anos após transplante multivisceral. As setas indicam *stent* colocado à admissão hospitalar. ... 124

Figura 6-7 – Rejeição crônica. A- Aspecto macroscópico de rejeição crônica em intestino isolado. Notar processo inflamatório crônico e a diferença de calibre entre os diversos segmentos do intestino. B- Atrofia com retração da ileostomia, protusão da parede abdominal causada por retração do enxerto intestinal. C- Retração do mesentério em espécimen de enterectomia de enxerto intestinal isolado. D- Aspecto da mucosa com palidez, achatamento das pregas de mucosa e ulcerações. 129

Figura 6-8 – Curvas de sobrevida de pacientes e enxertos, de transplante intestinal e multivisceral, na Universidade de Pittsburgh, no período de maio de 1990 a maio de 2010. 133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nomenclatura atual do transplante intestinal. 31

Tabela 2 - Publicações da Universidade de Pittsburgh abordando sobrevida dos pacientes submetidos a transplante intestinal. 132

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN	Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology)
ABO	Grupos sanguíneos A, B, AB e O.
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMS	Artéria mesentérica superior
ASPEN	Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)
AST	Sociedade Americana de Transplante (American Society of Transplantation)
ATG	Globulina antitimocítica
°C	Grau centígrado
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças (Center for Diseases Control and Prevention)
cGy	Centi Gray
CMS	Centro de Serviços de Cuidados Médicos
CMV	Citomegalovírus
EBV	Virus Epstein-Barr
DP	Desvio padrão
GVHD	Doença do enxerto contra o hospedeiro
HIV I/II	Vírus da imunodeficiência humana dos tipos I e II
HLA	Antígeno de leucócitos humanos (Human Leukocyte Antigen)
HTK	Solução de perfusão de órgãos histidina-triptofano-cetoglutarato

IRB	Comissão Institucional de Revisão (Institutional Review Board)
NIDDK	Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais do National Institutes of Health (NIH, USA)
NPT	Nutrição parenteral total
OKT3	Muromonab-CD3 – anticorpo monoclonal contra o receptor CD3 de linfócitos.
PRA	Painel de Reatividade de Antígenos (Panel Reactivity Antigen)
PTLD	Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante
PVC	Pressão venosa central
RITI	Registro Internacional de Transplante de Intestino
rt-PA	Plasminogênio tecidual recombinante
SAS	Sistema de Análise Estatística (Statistical Analysis System)
SPSS	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (Statistical Package for the Social Sciences)
UI	Unidade Internacional
UNOS	Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos (United Network for Organ Sharing)
UW	Solução de perfusão de órgãos da Universidade de Wisconsin
VMS	Veia mesentérica superior

GLOSSÁRIO

Back table Cirurgia de preparação do enxerto antes da implantação no receptor.

By-pass venovenoso Sistema de circulação extracorpórea utilizado ocasionalmente durante transplante de fígado ou multivisceral para retorno sanguíneo sistêmico e/ou esplâncnico.

Cell saver Sistema de recuperação de células sanguíneas para reinfusão durante o mesmo ato cirúrgico.

Cluster Modalidade de enxerto tendo o fígado como órgão central e segmentos variáveis de órgãos adjacentes incluindo (estômago, duodeno, pâncreas e intestino delgado).

Cross-match Prova cruzada de anticorpos do receptor contra antígenos HLA do doador para verificação de histocompatibilidade.

Patch Retalho de tecido em torno de vaso sanguíneo usado com o objetivo de reduzir as complicações trombóticas de anastomose vascular.

Piggy back Técnica de implante de enxerto hepático com preservação da veia cava inferior retro-hepática do receptor.

Shunt Derivação cirúrgica de fluxo sanguíneo.

Anticorpos anti-HLA Anticorpos contra antígenos dos leucócitos humanos.

Cirurgia de Split Cirurgia de partição de um enxerto.

Solução de Collins Solução de preservação de enxertos proposta pelo Dr. Geoff Collins et al. em 1969.

Solução de dextran Solução de molécula de polímero de glicose ramificada com função antitrombótica.

Solução de Ringer Solução eletrolítica isotônica composta de sódio, potássio, cloreto, lactato e cálcio.

Solução Eurocollins Modificação da solução de Collins, na qual o magnésio foi retirado da composição.

RESUMO

RESUMO

COSTA, G. Evolução técnica do transplante de intestino e multivisceral. 2015 243 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 2015.

Introdução: O desenvolvimento do transplante de intestino e multivisceral é considerado a maior conquista no campo de transplante de órgãos sólidos nos últimos decênios. Este estudo analisa as opções técnicas das diferentes modalidades de transplantes, a evolução técnica, discute a incorporação de novas técnicas cirúrgicas e avalia o resultado da evolução clínica dos pacientes que receberam transplante de intestino isolado ou composto.

Casística e Métodos: O estudo foi realizado retrospectivamente em 496 pacientes consecutivos que receberam 551 transplantes de intestino no Centro Médico da Universidade de Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos da América, no período de maio de 1990 a maio de 2010. A modalidade de enxerto implantado dependeu da extensão da doença e das características clínicas do receptor. Dos 551 transplantes, 282 (51%) receberam intestino isolado e 269 (49%) receberam enxerto composto dos tipos, intestino-pâncreas, fígado-intestino, multivisceral ou multivisceral modificado. Cinquenta e quatro pacientes receberam um segundo transplante e um paciente recebeu transplante pela terceira vez.

Resultados: As modificações técnicas, ao longo do período de estudo, incluem as da técnica no doador, no preparo do enxerto em *back table*, e as decorrentes do avanço tecnológico dos procedimentos anestésicos, e da técnica cirúrgica do receptor. A evolução da técnica ocorreu paralelamente às mudanças nos protocolos de imunossupressão, com uso de fármacos mais eficazes e menos tóxicos. Portanto, as melhoras das sobrevidas dos enxertos e dos pacientes foram decorrentes não apenas do avanço da técnica cirúrgica, mas, também, dos protocolos de imunossupressão. O seguimento, variando de seis meses a 20,7 anos mostrou que 287 pacientes (58%) estavam vivos. Destes, 202 sobreviveram mais do que cinco anos, 46 mais do que 10 anos, 13 mais do que 15 anos e dois ultrapassaram 20 anos de sobrevida. Nos últimos dez anos a sobrevida dos pacientes melhorou significativamente ($p < 0.001$), com taxas de 90%, 68% e 60% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. A correspondente taxa de sobrevida dos enxertos foi de 86%, 55%, e 48%. Os enxertos de fígado-intestino tiveram sobrevida maior do que a de intestino isolado. A indução de imunossupressão e/ou protocolo de pré-condicionamento não alteraram o risco de perda do enxerto devido a rejeição de enxertos que não continham fígado. Pacientes transplantados com idades entre dois e 18 anos, ou acima de 50 anos apresentaram sobrevida mais longa. Pacientes receptores de transplante multivisceral apresentaram maior incidência de infecções fatais do que pacientes recebendo outra modalidade de enxerto ($p <$

0,05). Os enxertos fígado-intestino tiveram maior sobrevida. Incompatibilidade HLA entre doador e receptor não alterou a sobrevida dos enxertos.

Conclusão: A melhor sobrevida e a redução das complicações dos enxertos e dos pacientes submetidos a transplante de intestino e multivisceral, podem ser atribuídas às inovações da técnica cirúrgica ocorridas no período de estudo, associadas ao progresso nas estratégias de imunossupressão e à melhora do manejo clínico-anestésico.

Palavras-Chave: Falência intestinal. Transplante intestinal. Transplante multivisceral. Evolução técnica.

ABSTRACT

ABSTRACT

COSTA, G. Technical evolution of intestinal and multivisceral transplantation. 2015 243 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, 2015.

Introduction: Intestinal and multivisceral transplantation are considered the biggest achievements in solid organ transplantation over the last decades. This study analyzes the technical evolution and options of different transplant modalities, discusses the incorporation of new surgical techniques, and evaluates the clinical progress of patients who received transplants with isolated or composite intestinal allografts.

Methods: We conducted a retrospective study of 496 consecutive patients who received 551 intestinal transplants at the University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Pittsburgh, Pennsylvania, United States of America between May 1990 and May 2010. Allograft modalities depended on the extension of the disease and the recipient's clinical characteristics. Of the 551 transplanted allografts, 282 (51%) were isolated intestine and 269 (49%) were composite grafts, including pancreas-intestine, liver-intestine, multivisceral, or modified multivisceral allografts. Fifty-four patients received second transplants and one received a third transplant.

Results: Technical modifications uncovered during the study included donor technique, allograft preparation on back table, techniques dependent on anesthesia advances, and surgical technique. Surgical techniques evolved in parallel with immunosuppression protocols as they changed to use more efficient and less toxic drugs. Therefore, the improvement seen in patient and allograft survival was a result of advances in both surgical technique and immunosuppression protocols. The follow-up period, varying from six months to 20.7 years, showed that 287 patients (58%) survived. Of the survivors, 202 survived beyond five years, 46 beyond 10 years, 13 beyond 15 years, and two surpassed the 20 year landmark. Over the last 10 years, survival significantly improved ($p < 0.001$), with one-, five-, and 10-year patient survival rates of 90%, 68%, and 60% respectively, and 86%, 55%, and 48% graft survival rates, respectively. Liver-intestine allografts showed better survival compared to isolated intestine allografts. Induction of immunosuppression and/or pre-conditioning protocol did not alter the risk of graft loss due to rejection of the liver-free allografts. Patients two- to 18-years-old and those older than 50 at the time of transplantation had the highest survival rates. Patients receiving multivisceral allografts showed a significantly higher ($p < 0.05$) rate of fatal infections compared to patients receiving other types of allografts. Liver-intestine allograft recipients showed the highest survival rates. Positive HLA cross-match did not affect graft survival.

Conclusions: The improved survival rates and reduced rates of post-operative complications of grafts and patients who underwent intestinal or multivisceral transplantation can be attributed to innovations in surgical techniques during the study period. These innovations were associated with progress in immunosuppressive strategies and in clinical-anesthetic management.

Keywords: Intestinal failure. Intestinal transplant. Multivisceral transplant. Technical evolution

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Este estudo se propõe a fazer uma investigação retrospectiva da experiência, com transplantes de intestino e multivisceral, na Universidade de Pittsburgh, EUA, pela análise dos dados publicados no período de 1990 a 2010, nos quais o autor participou da autoria.

O transplante de intestino e multivisceral é hoje o tratamento padrão para os pacientes com insuficiência intestinal irreversível que não mais podem ser mantidos em nutrição parenteral e para os pacientes com doença abdominal complexa. A utilização dessa modalidade terapêutica é indicada como tratamento de resgate de pacientes que combinam falência intestinal irreversível com desnutrição grave, sem outra opção terapêutica.

As graves complicações associadas ao uso de nutrição parenteral total (NPT) incluem impossibilidade de manter acesso venoso central, infecção frequente do cateter venoso, e presença de grave hepatopatia decorrente do uso prolongado de NPT.¹

Insuficiência intestinal irreversível é definida como a incapacidade de manter nutrição ou balanço hidroeletrólítico adequado, sem suporte intravenoso, devido à limitação das funções digestiva, absorptiva, neuroendócrina e motora do intestino.

A irreversibilidade da insuficiência intestinal deve ser declarada somente após a falência das opções farmacológicas e cirúrgicas que podem tratar a doença primária do intestino ou aumentar o processo de adaptação intestinal.

Desde a sua introdução, em 1966, NPT é opção de tratamento para pacientes com insuficiência intestinal temporária ou definitiva.² No entanto, complicações sérias associadas com NPT ocorrem frequentemente. Entre elas destacam-se a colestase intra-hepática, mais comum na população pediátrica, trombose de veias centrais devida ao uso prolongado de cateteres centrais, embolia pulmonar, septicemia relacionada à infecção de cateter central, e limitação de atividades pessoais e sociais, resultando em altas taxas de distúrbios psiquiátricos e dependência de medicamentos narcóticos. Pacientes que não mais podem ser mantidos com segurança em NPT são candidatos a transplante de intestino e multivisceral.

Transplante multivisceral ou outra modalidade de enxerto composto de intestino é, em alguns pacientes, a única opção de tratamento para doença abdominal complexa, incluindo polipose gastrointestinal maciça, tumores desmóides intra-abdominais disseminados, neoplasias benignas localmente agressivas, miopatia ou neuropatia generalizada das vísceras ocas, trombose extensa do sistema venoso ou arterial esplâncnico, trauma abdominal grave, e fístulas gastrointestinais múltiplas sem possibilidade de tratamento cirúrgico convencional.³

Inovações na técnica cirúrgica constituem um dos marcos responsáveis pelo sucesso recente do transplante intestinal. Os desafios iniciais relativos às cirurgias do doador e do

receptor, associados à escassez de órgãos para pacientes com afecções abdominais complexas estimularam a imaginação e o esforço dos cirurgiões na busca de modificações técnicas para melhorar os resultados.⁴

O sucesso clínico do transplante de intestino e multivisceral pode ser considerado como última fronteira a ser conquistada no campo do transplante de órgãos sólidos. Pelas peculiaridades do intestino, o transplante desse órgão encontrou problemas mais difíceis de serem contornados, do que o enfrentado nos transplantes de rim, fígado, pâncreas e coração, resultando em retardo na sua aplicação clínica.

O primeiro transplante de intestino foi realizado em 1964. Seguindo-se a esse evento, longa série de tentativas foi empreendida com resultados desencorajadores, apesar da introdução da ciclosporina como agente imunossupressor no transplante de órgãos sólidos, na década de 1980, ter permitido sucessos esporádicos com o transplante de intestino.

A introdução de novas estratégias de imunossupressão e imunomodulação constituíram um dos pilares que contribuíram para melhorar a eficiência terapêutica do transplante visceral. Imunossupressão baseada em tacrolimo tornou o procedimento clinicamente possível, embora a necessidade de doses altas desse medicamento para impedir a rejeição crônica impeça o seu uso indiscriminado.⁵

Com a introdução do agente imunossupressor tacrolimo, em 1989, o transplante de intestino tornou-se viável. Mesmo assim, os dois primeiros decênios do desenvolvimento do transplante de intestino e multivisceral, com imunossupressão baseada em tacrolimo, constituíram grande desafio técnico e científico.

Com o melhor controle da rejeição, a sobrevida melhorou, mas, como esperado, os efeitos adversos em longo prazo pelo uso crônico de drogas imunossupressoras diminuíram os benefícios iniciais observados, especialmente nos pacientes com mais de dez anos de sobrevida pós-transplante.

Na primeira metade da década de 1990, a experiência com o transplante de intestino foi comprometida pela combinação de rejeição intratável, doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) e infecções letais no receptor. As características fisiológicas e imunológicas peculiares do intestino, quais sejam, a forte expressão de antígenos de histocompatibilidade, o grande número de células imunológicas, a colonização com microorganismos e a imunidade inata deste órgão foram fatores determinantes na evolução do transplante intestinal e multivisceral.

Os avanços da técnica cirúrgica, dos conceitos de imunossupressão e dos conhecimentos dos cuidados pré e pós-operatórios ocorreram concomitantemente e contribuíram para a consolidação do transplante de intestino e multivisceral como uma opção terapêutica definitiva. O conceito de transplante multivisceral experimental proposto por Starzl, em 1960,⁶ e o primeiro

transplante multivisceral clínico realizado em 1987³ constituíram a base para realização das várias modalidades de enxerto: intestino isolado, intestino-pâncreas, fígado-intestino, multivisceral modificado e multivisceral.

O desenvolvimento de medicamentos imunossupressores mais potentes, associado com novas abordagens imunológicas de condicionamento, no momento do transplante, assim como o entendimento de mecanismos de tolerância do enxerto tiveram papel fundamental neste processo. Os cuidados pré e pós-operatórios evoluíram com acúmulo de experiências e com os avanços das técnicas de diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas graças à introdução de novos medicamentos antibacterianos, antivirais e antifúngicos.

O conhecimento da evolução técnica dos transplantes de intestino e multivisceral constitui o alicerce para a prática clínico-cirúrgica desta especialidade. A complexidade da doença abdominal dos candidatos a transplante intestinal e multivisceral requer o domínio de vasto espectro de opções técnicas. Os sucessos e insucessos da cirurgia do transplante de intestino, acumulados ao longo de quatro décadas constituem a base para seleção da melhor opção técnica na realização das cirurgias do doador e do receptor.

Este estudo visa descrever a evolução e a incorporação de novas técnicas cirúrgicas no transplante de intestino e multivisceral e seu impacto na evolução clínica dos pacientes. Deve ser ressaltado que o fator técnica cirúrgica não pode ser considerado como fator isolado para explicar o progresso ocorrido ao longo do tempo. O sucesso dessa modalidade de transplante de órgãos dependeu, também, do avanço do conhecimento nos campos de imunologia, nutrição, anestesiologia, farmacologia e medicina interna, entre outros.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Descrever a evolução técnica do transplante de intestino e multivisceral na Universidade de Pittsburgh, EUA, no período de 1990 a 2010.

HISTÓRICO

3. HISTÓRICO

As bases da técnica cirúrgica de anastomose vascular que permitiram o desenvolvimento do transplante de órgãos sólidos foram descritas por Alexis Carrel, em 1902. Carrel descreveu o autotransplante de rim em um cão, no qual a artéria e veias renais foram anastomosadas à artéria carótida e à veia jugular interna, respectivamente. Para manter as anastomoses arteriais e venosas pérvias Carrel usou o artifício de transformar a forma circunferencial dos vasos em um triângulo, por meio de três pontos de reparo colocados na parede dos vasos e tracionados. Essa proposição técnica foi seguida de experimentos com transposição de órgãos para sítios anatômicos heterotópicos, com construção de *patch*. Por estes estudos Carrel foi laureado com o Prêmio Nobel em 1912.⁷

Esses primeiros experimentos de transplantes de tireóide e rim, foram realizados em Lyon, França, nos anos de 1901 e 1902.⁸ Nos artigos não há referência a transplante de intestino e Carrel comenta sobre experimentos realizados por Ullmann em Viena, Áustria, em 1901, em transplante de rim, usando *stents* para a reconstrução vascular, técnica diferente da descrita por ele nas anastomoses vasculares.⁹ Em 1902, as primeiras tentativas de autotransplante de várias partes do trato gastrointestinal em suínos foram descritas por Ullmann.¹⁰ No entanto, pela sua descrição, é improvável que ele tenha realizado transplantes vascularizados de segmentos de vísceras ocas. Assim, é improvável que transplantes intestinais vascularizados, tanto autotransplantes como alotransplantes, tenham sido realizados por Carrel, ou por Ullmann. Em 1906, Carrel e Guthrie¹¹ propuseram nova técnica para anastomoses vasculares, especialmente em vasos de pequeno calibre, na qual foi proposta a retirada do vaso com um *patch* correspondendo a uma ilha de maior diâmetro que o do vaso a ser anastomosado, no ponto da sua origem ou inserção em vaso de maior calibre, obtendo resultados excelentes na perviedade dos vasos. Essa inovação técnica foi utilizada, com sucesso, em transplante renal. O *patch* de Carrel passou a ser adotado rotineiramente em anastomoses vasculares e constitui marco importante no avanço técnico do transplante de órgãos sólidos (Figura 3-1).

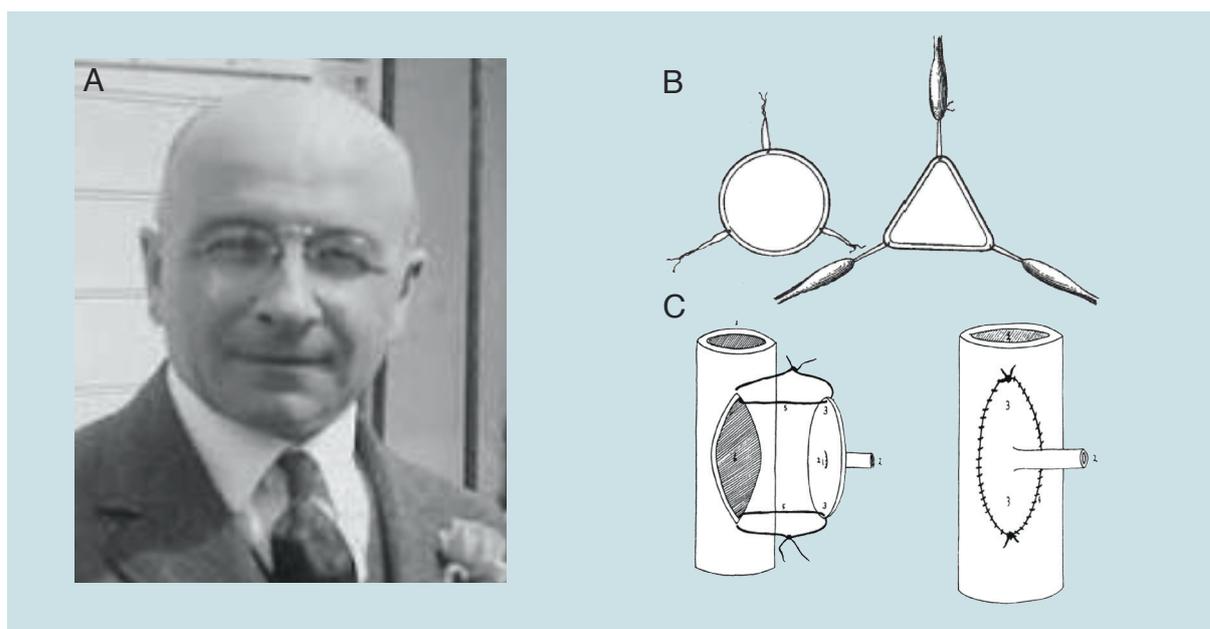


Figura 3-1 – A- Alexis Carrel (1873-1944) desenvolveu as bases técnicas de anastomoses vasculares que permitiram o desenvolvimento do transplante de órgãos sólidos. Ele foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1912 por suas técnicas pioneiras de suturas vasculares. B- Ilustração da técnica de triangulação de anastomose vascular proposta por Carrel em 1902. C- Ilustração da técnica de criação de *patch* em torno de vaso a ser anastomosado, como proposto por Carrel em 1906, como tentativa de reduzir a incidência de trombose vascular na anastomose. Este *patch* de Carrel permitiu o aprimoramento das técnicas de cirurgia vascular com grande implicação no desenvolvimento do transplante de órgãos sólidos. Modificado de Carrel,^{7,8} com permissão.

3.1 Modelos Experimentais

As primeiras descrições detalhadas de técnicas de transplante experimental de intestino no cão foram publicadas por Lillehei et al., em 1959.¹² O jejuno e o íleo eram removidos e preservados *in vitro* por diferentes períodos de tempo e reimplantados em posição ortotópica. Alguns cães sobreviveram por vários anos após o procedimento mostrando a viabilidade técnica do transplante de intestino.

A história do transplante de intestino delgado como parte de um conjunto de vísceras abdominais inicia-se quando Starzl, em 1960,⁶ apresenta os resultados dos experimentos de um modelo canino de transplante multivisceral. Dezenove animais receberam o transplante multivisceral, com sobrevida máxima de nove dias. Este modelo experimental serviu de base para o desenvolvimento clínico dos transplantes de intestino isolado e multivisceral (Figura 3-2).

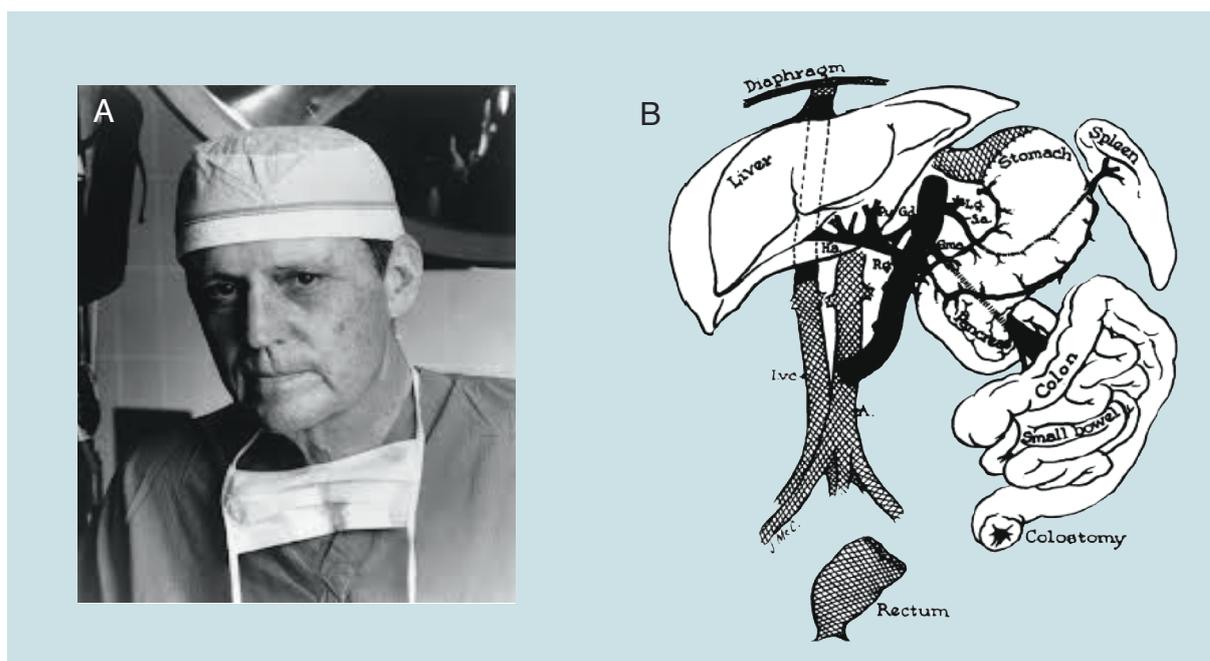


Figura 3-2 – A-Thomas E. Starzl, M.D., pioneiro no campo de transplante de órgãos abdominais, realizou o primeiro transplante de fígado em 1963 e o primeiro transplante multivisceral em 1983. Seus estudos experimentais no final da década de 1950 e início da década de 1960 estabeleceram as bases para o transplante de órgãos abdominais. B-Ilustração da técnica de implante de enxerto multivisceral experimental no cão, proposto por Starzl & Kaupp, em 1960⁶. Este modelo experimental serviu de base para o desenvolvimento dos transplantes de intestino e multivisceral, em humanos.

Vários outros modelos experimentais de transplante de intestino delgado foram desenvolvidos. Em 1971, Monchick e Russell¹³ descreveram modelo de transplante de intestino delgado heterotópico no rato. Em 1972, Hay et al.¹⁴ publicaram os resultados de seus trabalhos experimentais em modelo de autotransplante ortotópico de intestino delgado em suínos. A técnica de transplante ortotópico de intestino, no rato, foi descrita por Kort et al., em 1973.¹⁵

3.2 Transplante de intestino clínico na era da imunossupressão convencional

Ralph Deterling Jr. (Figura 3-3) relatou ter feito, em 1964, dois transplantes de intestino em crianças no Boston Floating Hospital. Entretanto, esse relato não foi publicado e, por isso, os detalhes técnicos dos procedimentos não ficaram registrados. Só é sabido da ocorrência desses transplantes porque fazem parte dos comentários na discussão de publicação de Alican et al., em 1971.¹⁶ Segundo Deterling a primeira criança recebera segmento de íleo doado pela mãe. Os vasos foram anastomosados na aorta e na veia cava inferior. Este paciente faleceu 12 horas após o transplante. A segunda criança recebeu enxerto de doador cadavérico pediátrico. O enxerto foi removido alguns dias após o transplante e a criança sobreviveu por várias semanas.

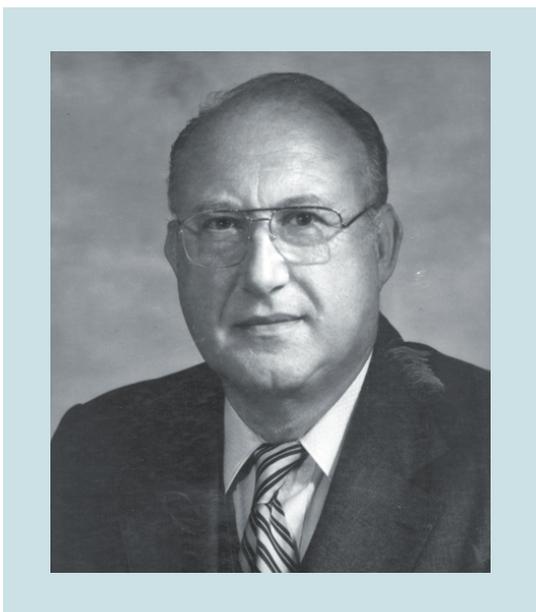


Figure 3-3 - Ralph A. Deterling, Jr., M.D. (1917-1992) realizou o primeiro e segundo transplantes de intestino em humanos em 1964, no Boston Floating Hospital. Os relatos destes casos nunca foram publicados.

Estes teriam sido os primeiros transplantes de intestino realizados em humanos.

A primeira descrição científica de transplante de intestino no ser humano usando imunossupressão convencional (corticosteroides, azatioprina e gamaglobulina anti-linfocítica) foi publicada por Lillehei em outubro de 1967.¹⁷ Os vasos mesentéricos do enxerto intestinal foram anastomosados aos vasos ilíacos que evoluíram com trombose no peroperatório, necessitando trombectomia. A paciente sobreviveu por 12 horas e faleceu em decorrência de tromboembolismo pulmonar.

Okumura et al., em São Paulo, realizaram o primeiro transplante de intestino no Brasil em setembro de 1968¹⁸ (Figura 3-4).



Figura 3-4 – A- Professor Massayuki Okumura realizou o primeiro e segundo transplantes de intestino isolado do Brasil no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em setembro de 1968 e em outubro de 1970, respectivamente. B- Equipe do Professor M. Okumura realizando transplante de intestino isolado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em setembro de 1968. Com permissão do Professor M. Okumura.

Os vasos mesentéricos foram anastomosados aos vasos ilíacos. A maior parte do enxerto tornou-se congesta, cinco minutos após a reperfusão, e foi ressecada, deixando 170 centímetros de intestino bem perfundido. No oitavo dia pós-operatório a ostomia tornou-se necrótica e o enxerto foi removido no décimo dia pós-operatório. A paciente faleceu dois dias após a enterectomia do enxerto.

O primeiro caso clínico, no qual, rejeição aguda comprometeu o enxerto intestinal que evoluía com sucesso técnico foi descrito, em Paris, por Olivier et al., em 1969.¹⁹ O transplante de intestino delgado e cólon direito evoluiu bem até o 23º dia pós-operatório quando a colostomia mostrou sinais de isquemia. O paciente faleceu três dias mais tarde.

Em setembro de 1969, Alican realizou transplante de intestino, utilizando segmento de cerca de 90 cm de íleo retirado da mãe e transplantado em criança de 11 anos, porém, o paciente foi reoperado no nono dia pós-operatório e o enxerto removido.¹⁶

Em outubro de 1970, Okumura realizou o segundo transplante de intestino, usando enxerto cadavérico. A criança de 12 anos teve o enxerto removido no quinto dia pós-operatório devido a trombose vascular e faleceu sete dias mais tarde. Rejeição foi a causa da perda do enxerto.²⁰

Em novembro de 1970, Fortner, em Nova Iorque, realizou transplante de segmento de intestino de 170 centímetros doado a uma paciente de 37 anos pela sua irmã gêmea. No 60º dia de pós-operatório, lesão grave da mucosa foi documentada por biópsia. A paciente faleceu no 79º dia de pós-operatório devido a hemorragia digestiva. Este enxerto foi o que apresentou a maior sobrevida dentre os transplantes realizados até aquela data. A sobrevida provavelmente foi influenciada pelo fato de o doador e o receptor terem antígenos HLA idênticos.²¹

Conforme descrito acima, entre 1964 e 1970, foram realizados oito transplantes de intestino no mundo, por seis equipes diferentes. Cinco foram realizados nos Estados Unidos da América, dois no Brasil e um na Europa. A sobrevida dos enxertos variou de 12 horas a 79 dias e todos os pacientes faleceram por necrose dos enxertos. As causas das necroses não puderam ser estabelecidas, mas, pela sobrevida curta dos enxertos devem ter ocorrido, possivelmente, por isquemia, rejeição ou por ambas.²²

3.3 Transplante de intestino na era da ciclosporina

A experiência ruim na década de 1960 e início da década de 1970, a falta de protocolo de imunossupressão eficiente na década de 1970 e o receio da perda do enxerto por rejeição resultaram em hiato de 15 anos na realização de transplante de intestino.

A melhora dos resultados do transplante de órgãos sólidos, tais como, fígado, coração, pulmão, pâncreas, observadas na década de 1980, após introdução da ciclosporina,²³ motivou o retorno do interesse pelo transplante de intestino.

Em 1985, Cohen et al., em Toronto, foram os primeiros a usar a ciclosporina após transplante de intestino. Porém, o paciente sobreviveu apenas até o nono dia de pós-operatório.²⁴ Mesmo na era da ciclosporina, era grande a preocupação em relação à possibilidade de GVHD, após transplante de intestino, justificada pelo grande componente linfático do intestino.

O primeiro relato de irradiação (1750 cGy) do enxerto de intestino antes do implante, como tentativa de prevenir GVHD, foi feito por Williams et al., de Chicago, em 1987.²⁵ A imunossupressão associada consistiu de ciclosporina intravenosa e metilprednisolona. Rejeição grave foi diagnosticada e, no décimo dia de pós-operatório, o enxerto foi removido com recuperação do paciente.

Em fevereiro de 1988, em Kiel, Alemanha, Deltz et al., realizaram transplante de intestino isolado, usando segmento de jejuno e íleo proximal de 60 centímetros retirados de uma doadora gêmea idêntica. Este enxerto manteve a nutrição da paciente por 61 meses e foi perdido devido à rejeição crônica em 1992.²⁶ Este é considerado o primeiro sucesso de transplante de intestino na história.

Em 1987, Goulet et al., em Paris, iniciaram programa de transplante de intestino em crianças usando imunossupressão baseada em ciclosporina, no Hôpital Necker-Enfants Malades, em Paris. De 1987 até junho de 1990, nove transplantes foram realizados em sete pacientes. Oito enxertos falharam, mas uma paciente transplantada em março de 1989 tornou-se a primeira a sobreviver por longo prazo com autonomia nutricional.²⁷

Entre 1985 e 1990 foram realizados 15 transplantes de intestino isolado em seis centros médicos. Todos estes pacientes receberam imunossupressão baseada em ciclosporina, corticosteroides e azatioprina. A maioria dos pacientes recebeu indução da imunossupressão com gamaglobulina antilinfócito T (ATG).²²

3.4 Transplante de fígado-intestino e multivisceral na era da ciclosporina

Em agosto de 1983, Starzl et al.,³ baseados no achado experimental de que o enxerto multivisceral parecia melhor proteger o intestino contra rejeição quando comparado com o enxerto intestinal isolado,²⁸ realizou o primeiro transplante multivisceral (fígado, pâncreas, estômago, intestino delgado, cólon, e ambos os rins) em uma criança de seis anos e dez meses, que faleceu na primeira hora após transplante.

Em novembro de 1987, Starzl realizou o segundo transplante multivisceral em criança

de três anos e meio de idade, que havia apresentado vólvulo de intestino no período neonatal. A criança sobreviveu 192 dias e a causa da morte foi doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD).³ Até então, não existia, na literatura, relato de enxerto com recuperação funcional de intestino.

Entre 1986 e 1988, Williams et al.,²⁵ em Chicago, realizaram dois transplantes multiviscerais, com sobrevidas dos pacientes de quatro e 109 dias respectivamente.

Em julho de 1988, Starzl et al.²⁹ descreveram o que constituiu a primeira experiência de transplante em bloco de órgãos abdominais, consistindo de fígado, estômago, pâncreas, duodeno, jejuno proximal, íleo terminal e cólon ascendente, em 10 pacientes, após exenteração dos órgãos supra e inframesocólicos. Esta modalidade de transplante, denominada *cluster*, fora indicada como alternativa técnica para tratamento de pacientes com tumores malignos considerados irresssecáveis, originados próximo à cabeça do pâncreas. O procedimento de transplante cluster foi abandonado devido às altas taxas de recidiva do tumor. No entanto, várias lições aprendidas com esse procedimento foram aplicadas no desenvolvimento do transplante de enxertos multiviscerais (Figura 3-5).

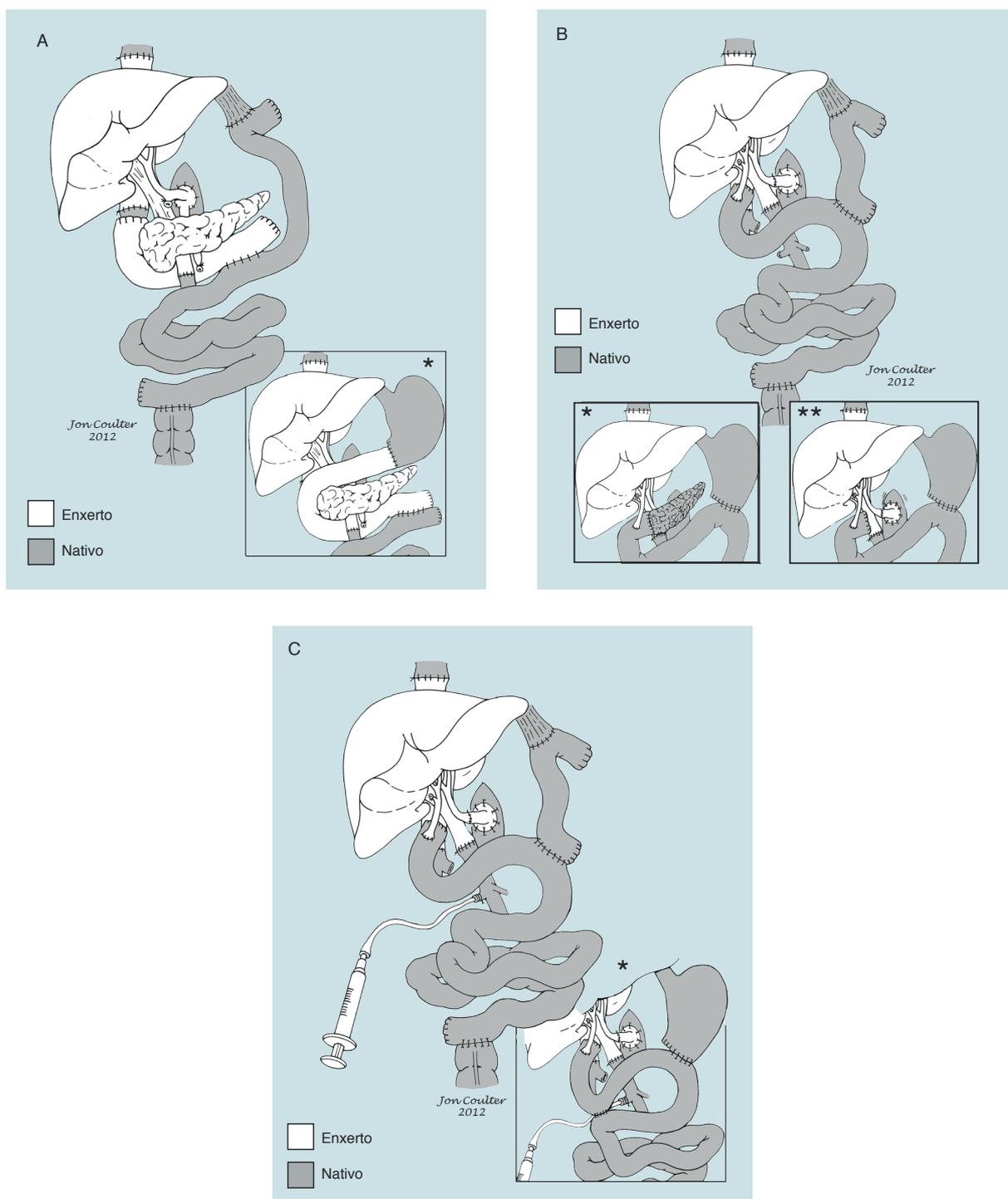


Figura 3-5 – A- Ilustração do procedimento *cluster* original com transplante do fígado, pâncreas e duodeno em bloco após exenteração dos órgãos do compartimento supra-mesocólico e do cólon. * Preservação de parte do estômago nativo e anastomoses do duodeno do enxerto em continuidade com o estômago e jejuno nativos. B-Modificação do procedimento *cluster* com transplante somente do fígado. * Preservação de um terço ou mais do estômago nativo associada à preservação do corpo e cauda do pâncreas. ** Preservação de um terço ou mais do estômago e pancreatectomia total. C- Procedimento *cluster* associado ao transplante de ilhotas pancreáticas, infundidas na veia porta do enxerto hepático. * Procedimento *cluster* associado ao transplante de ilhotas pancreáticas, autólogas isoladas em laboratório, com preservação de um terço ou mais do estômago nativo. Modificado de Alessiani et al.,¹⁵³ com permissão.

Em 1988, Grant et al.³⁰ em London, Canadá, realizaram o primeiro transplante de enxerto de fígado-intestino. Este enxerto era composto de fígado e intestino delgado, mas não de pâncreas e duodeno que eram removidos deixando apenas os vasos mesentéricos e veia porta, conectando o fígado ao intestino delgado. O paciente sobreviveu por vários anos. Três outros transplantes de fígado-intestino foram realizados, dois deles em Ontário em julho de 1990 e em março de 1991 com sobrevidas de 210 e 320 dias. Ambas as pacientes faleceram em decorrência de doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD).³⁰ O terceiro foi realizado em Wisconsin,³¹ resultando em um total de quatro transplantes de fígado-intestino na era da ciclosporina.

Em 1988, durante o I Simpósio Internacional de Transplante de Intestino realizado em Londres, as discussões giraram em torno da imunossupressão e da GVHD. A eliminação do tecido linfóide do enxerto intestinal por meio de irradiação, gamaglobulina antilinfocítica e, até mesmo, linfadenectomia cirúrgica foi tema de destaque nas discussões naquele evento. Esta preocupação foi minimizada pelos resultados do transplante de intestino experimental em ratos e pela experiência clínica mostrando que GVHD é uma complicação pouco frequente.^{5,32}

Em dezembro de 1989, Margreiter et al. realizaram transplante multivisceral no Hospital Universitário de Innsbruck, Áustria, em paciente com carcinoma da cabeça do pâncreas. O paciente faleceu oito meses mais tarde com recidiva abdominal do carcinoma.³³

Em 1991, Boudjema, em Estrasburgo, citado por Margreiter,²² realizou dois transplantes multiviscerais em crianças de 19 e 10 meses de idade. A primeira criança faleceu de fungemia e a segunda de perfurações intestinais múltiplas secundárias a rejeição.

Todos estes transplantes foram realizados com imunossupressão de manutenção baseada em ciclosporina. Rejeição do enxerto continuava a ser a maior dificuldade ao desenvolvimento do transplante de intestino.

3.5 Transplante de intestino na era do tacrolimo

A experiência acumulada com o transplante de intestino na era da ciclosporina,³⁶⁻³⁸ combinada com a experiência obtida com o transplante de enxerto multivisceral⁷ e com o sucesso obtido por Grant com o transplante de fígado-intestino³⁰ estabeleceram a viabilidade do transplante de vísceras ocas. No entanto, todos estes pacientes foram tratados com imunossupressão baseada em ciclosporina e rejeição do enxerto continuava a ser um grande obstáculo ao sucesso clínico.

Em março de 1989, um novo agente imunossupressor FK506, posteriormente chamado tacrolimo, isolado da *Streptomyces tsukubaensis*, foi introduzido como o imunossupressor

primário em pacientes recebendo transplante de fígado, rim, e pâncreas na Universidade de Pittsburgh,³⁷ após comprovação da sua eficiência em modelos experimentais.³⁸⁻⁴²

Trabalhos experimentais com transplante de intestino, em ratos mantidos com imunossupressão baseada em FK506, mostraram resultados superiores aos observados com a ciclosporina.⁴³⁻⁴⁵

Os resultados clínicos com transplante das diferentes modalidades de enxertos de intestino, combinados com os resultados clínicos e experimentais obtidos com o FK506, motivaram a criação de programa de transplante de intestino na Universidade de Pittsburgh em maio de 1990.

Em outubro de 1991, a experiência da Universidade de Pittsburgh foi apresentada no II Simpósio Internacional em Transplante de Intestino realizado em Ontário, Canadá, consistindo de nove transplantes de intestino (um intestino isolado e oito fígado-intestino).⁴⁶ A taxa de complicações pós-operatórias era elevada, mas somente um óbito ocorreu nesta série e foi atribuído a possível GVHD.

Em fevereiro de 1992, Todo et al. publicaram os resultados dos primeiros cinco transplantes realizados na Universidade de Pittsburgh entre maio de 1990 e março de 1992, mostrando sobrevida de pacientes e enxertos de 100%, 67 a 394 dias após os transplantes.⁴⁷

Em novembro de 1993, o grupo de Pittsburgh apresentou sua experiência no III Simpósio Internacional em Transplante de Intestino realizado em Paris, França, consistindo de 59 pacientes (22 intestinos isolados, 26 fígado-intestinos e 11 multiviscerais).⁴⁸ A mortalidade pós-operatória foi de 30%, a maioria causada por septicemia secundária a rejeição grave do enxerto.

A melhoria dos resultados com a imunossupressão baseada em tacrolimo foi significativa nos primeiros três anos da experiência na Universidade de Pittsburgh. No entanto, o transplante de intestino ainda apresentava altas taxas de morbidade e mortalidade.⁴⁹ Por esse motivo, o programa foi suspenso em 1994, para ser repensado, sendo recomeçado em 1995.

Desde então, os progressos nessa área tem se consolidado e as várias modalidades de transplante de intestino constituem, hoje, realidade comprovada pelo grande benefício proporcionado aos pacientes que se recuperam de insuficiência intestinal irreversível com sobrevida longa e qualidade de vida digna.

REVISÃO DA LITERATURA

4. REVISÃO da LITERATURA

Modificações e inovações da técnica cirúrgica resultaram em otimização da utilização dos órgãos para transplante, redução das complicações e obtenção de taxas aceitáveis de sobrevida do enxerto e do paciente, permitindo a adoção do transplante de intestino como opção para o tratamento definitivo da insuficiência intestinal.

4.1 Perfusão do enxerto

As bases para a perfusão fria durante a retirada de órgãos para transplante foram estabelecidas por Starzl et al., na década de 1960, em transplantes experimentais de fígado, usando a infusão de solução fria no momento da parada circulatória.⁵⁰⁻⁵² Este procedimento passou rapidamente a ser utilizado na atividade clínica para a preservação de rins e outros órgãos sólidos para transplante.⁵³

Calne 1963,⁵⁴ Belzer em 1967⁵⁵ e Collins 1969⁵⁶ adicionaram importantes contribuições aos conceitos de preservação fria de enxertos.

O resfriamento prolonga a viabilidade dos órgãos e permite a utilização de técnicas inovadoras de preservação, tais como, a perfusão *ex-vivo* do enxerto com o objetivo de interromper o agravamento das lesões de isquemia fria que continuam a ocorrer após a retirada ou de promover o condicionamento de enxerto subótimo antes do transplante.

Estes princípios foram aplicados no desenvolvimento do transplante de intestino em humanos, a partir da década de 1960. Diferentes tipos de soluções de perfusão foram utilizados durante a evolução do transplante de intestino.

Não há documentação dos tipos de soluções de perfusão utilizadas por Deterling nos dois primeiros transplantes de intestino no ser humano realizados, em 1964, nem no primeiro transplante de intestino descrito na literatura, por Lillehei, em 1967.^{17,22}

Até se chegar ao consenso sobre a melhor solução a ser utilizada para manter a viabilidade dos órgãos, cada cirurgião utilizou aquela que melhor lhe parecia. Okumura, em 1968¹⁸ e em 1970,²⁰ perfundiu o enxerto com solução de Ringer lactato. Olivier, em 1968, utilizou solução de dextran.²⁰ A solução de Ringer lactato foi usada por Alican em 1969¹⁶ e por Fortner em 1970.²¹ As soluções de perfusão utilizadas nos transplantes de intestino na primeira metade da era da ciclosporina, 1985 a 1988, foram a solução de Collins ou sua modificação conhecida como Eurocollins.²²

No primeiro enxerto multivisceral realizado por Starzl, em 1983, a solução de Ringer foi utilizada na perfusão do enxerto. Williams, em 1986 e em 1988, perfundiu os enxertos

multiviscerais com solução de Collins. O enxerto do segundo transplante multivisceral realizado por Starzl, em 1987, foi perfundido com a solução da Universidade de Wisconsin(UW).

A partir do transplante realizado por Deltz et al., em 1988,⁵⁷ considerado o primeiro transplante de intestino de sucesso na história, com sobrevida do enxerto de cerca de quatro anos, a solução de perfusão da Universidade de Wisconsin passou a ser a solução padrão de perfusão de enxertos intestinais.

A solução de perfusão histidina-triptofano-cetoglutarato (HTK) foi utilizada como opção para perfusão de enxertos intestinais isolados ou contendo o pâncreas na Universidade de Pittsburgh entre dezembro de 2002 até abril de 2008. A sobrevida dos enxertos perfundidos com a solução HTK não mostrou diferença significativa com a dos enxertos perfundidos com a solução da UW. No entanto, a utilização da solução HTK foi interrompida em abril de 2008 devido à alta incidência de pancreatite do enxerto observada logo após a reperfusão.⁴

Deve-se ressaltar que a ocorrência de pancreatite em enxerto perfundido com HTK não foi observada por Mangus, em 2008, que descreveu resultados semelhantes entre as soluções da UW e HTK nos transplantes de intestino e multivisceral. Também, não foram observadas diferenças na função inicial do enxerto, aparência endoscópica e na incidência de episódios de rejeição.⁵⁸

4.2 Cirurgia do doador

Em 1984, Starzl⁵⁹ descreveu a retirada simultânea de múltiplos órgãos abdominais para transplantes. Esta técnica foi melhorada e descrita em 1987.⁶⁰ Nesta retirada simultânea dos enxertos hepático e renal, descrita por Starzl, foi introduzida importante modificação técnica, qual seja, dissecação mínima antes da perfusão *in situ* dos órgãos. A dissecação dos vasos e via biliar era realizada antes da perfusão fria resultando em risco de isquemia desnecessária. Só então era feita as canulações dos vasos para perfusão fria dos órgãos. Com a modificação, a perfusão e resfriamento dos órgãos são completados antes de o cirurgião prosseguir com a cirurgia de retirada, o que pode ser feito sem restrição de tempo e com menor risco de isquemia. Esta passou a ser a técnica padrão de retirada de órgãos abdominais após 1984. Porém, esta técnica não permitia retirada simultânea do fígado e pâncreas para transplante, limitando a utilização de órgãos de um mesmo doador.

Grande desenvolvimento do campo de transplante de pâncreas ocorreu na década de 1990. O número de pacientes nas listas de espera cresceu de forma constante sem aumento proporcional do número de doadores. Desta forma, o desenvolvimento de técnica cirúrgica de retirada simultânea de fígado e pâncreas foi necessário para permitir a otimização da utilização

dos órgãos de um doador.

Técnicas de retiradas simultâneas de fígado e pâncreas para transplantes, com extensas dissecações antes da clampagem proximal da aorta, foram descritas.⁶¹⁻⁶⁵ Estas técnicas envolviam dissecações prolongadas do hilo hepático e das artérias tributárias do tronco celíaco antes da perfusão resultando em vasoespasmos com acentuação das lesões isquêmicas dos enxertos.

Geller et al., em 1998,⁶⁶ descreveu uma técnica de retirada rápida em bloco do fígado e pâncreas. Esta técnica permite a utilização do fígado, pâncreas, intestino delgado, cólon e rins, além do coração e pulmões, maximizando o número de receptores potenciais que possam se beneficiar de um único doador.

O aumento crescente do número de transplantes de intestino observado na década de 1990, trouxe a discussão da praticabilidade da retirada simultânea de fígado, pâncreas e intestino de um mesmo doador para serem usados em diferentes receptores.

Casavilla et al., em 1992,⁶⁷ relataram transplante de enxerto combinado de fígado e intestino em oito pacientes, com detalhamento da técnica cirúrgica utilizada na retirada dos órgãos. O bloco pancreático-duodenal era retirado durante a cirurgia do doador ou na cirurgia de preparação do enxerto em *back table*. O pâncreas era inutilizado para transplante, porque essa técnica implicava em manutenção, por esqueletização, dos vasos mesentéricos e hepáticos o que só era possível com o sacrifício do pâncreas e duodeno.

Em 1995, Sindhi⁶⁸ afirmava que a preservação da vasculatura para manter fluxo sanguíneo adequado para os enxertos hepático, pancreático e intestinal não era possível durante a cirurgia de retirada de órgãos de um mesmo doador porque estes três órgãos compartilham de suprimento sanguíneo arterial axial. Nessa técnica o intestino era retirado em bloco com o pâncreas e na cirurgia de preparação do enxerto em *back table*, pancreatectomia era realizada para preservar extensão adequada de artéria mesentérica superior e de veia mesentérica superior/veia porta. Os vasos do pâncreas não eram preservados e o órgão não era utilizado para transplante.

Em 2000, Abu-Elmagd⁶⁹ descreveu técnica cirúrgica, com fundamentos na origem embriológica e na segmentação da vasculatura dos órgãos abdominais, que permitia a retirada simultânea do fígado, pâncreas e intestino de um mesmo doador com preservação da vasculatura arterial e venosa de cada enxerto (Figura 4-1).

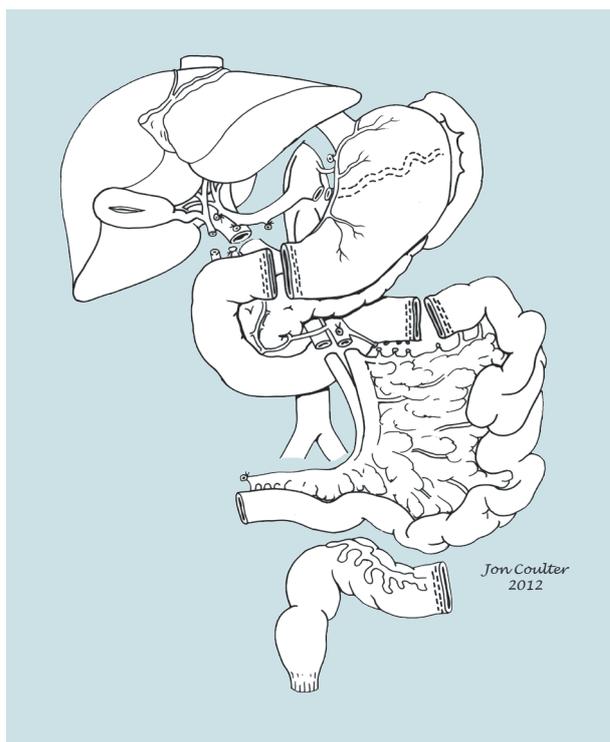


Figura 4-1 - Ilustração da técnica de separação dos enxertos de fígado, pâncreas e intestino isolado de um mesmo doador. Note a preservação da artéria pancreático-duodenal inferior no enxerto de pâncreas por meio da limitação da dissecação cirúrgica da artéria e veia mesentéricas superiores a um nível inferior à origem da artéria cólica média. Modificado de Abu-Elmagd et al.,⁶⁹ com permissão.

O sucesso dessa abordagem foi confirmado, pois os treze enxertos intestinais, oito pancreáticos, e doze hepáticos provenientes dos treze doadores, descritos nessa série, estavam funcionando, sem ocorrência de trombose vascular. Essa modificação técnica constituiu evolução importante e a base do sucesso da retirada simultânea do fígado, estômago, duodeno-pâncreas, intestino delgado e intestino grosso para transplante.

4.3 Cirurgia do receptor

Os modelos caninos descrito por Lillehei, em 1959¹² e 1966,¹⁷ e por Starzl, em 1960⁶ e 1962,²⁹ constituíram a base da técnica cirúrgica do transplante de intestino isolado ou combinado, em humanos, adotada a partir da década de 1990.

A cirurgia de transplante de intestino evoluiu desde os primeiros transplantes realizados em 1964, mas essa evolução ocorreu com dificuldades. A introdução da ciclosporina não foi suficiente para melhorar os resultados precários imediatos, o que dificultou e retardou o desenvolvimento da técnica cirúrgica.

A introdução do tacrolimo, como medicamento imunossupressor primário em 1990, coincidiu com os avanços técnicos importantes no campo de transplante de intestino, principalmente nos enxertos combinados, e contribuiu enormemente para a melhora dos resultados.

4.3.1 Transplante de intestino isolado

Reconstrução vascular

Deterling, no Boston Floating Hospital, em 1964, anastomosou os vasos mesentéricos do enxerto à aorta abdominal e à veia cava inferior no primeiro paciente. No entanto, não há

documentação da forma com que os vasos mesentéricos do enxerto foram anastomosados, no segundo paciente.²²

A anastomose dos vasos mesentéricos do enxerto aos vasos ilíacos do receptor, de acordo com a técnica usada no modelo experimental, foi adotada nas primeiras tentativas de transplante de intestino clínico por Lillehei, em 1967,¹⁷ Okumura, em 1968¹⁸ e 1970²⁰ e por Fortner, em 1970.²¹

Olivier, em 1969,¹⁹ anastomosou os vasos mesentéricos do enxerto aos vasos mesentéricos superiores do receptor e Alicant, ¹⁶ no mesmo ano, anastomosou os vasos mesentéricos do enxerto à aorta abdominal e à veia renal esquerda.

Na era da imunossupressão com ciclosporina, as artérias dos enxertos eram anastomosadas à aorta abdominal e a drenagem venosa dos enxertos era feita pelo sistema venoso porta do receptor.²⁴⁻²⁷

No primeiro transplante de intestino isolado realizado na Universidade de Pittsburgh, o influxo arterial foi proveniente de enxerto arterial de interposição anastomosado à aorta abdominal infrarrenal e a drenagem venosa realizada no sistema venoso porta, por meio de anastomose término-terminal da veia mesentérica superior do enxerto ao coto da veia mesentérica superior do receptor.⁴⁷ Esta técnica de influxo arterial derivado da aorta abdominal e drenagem através do sistema porta está sendo usada preferencialmente desde então, sem alterações significativas^{70,71} (Figura 4-2).

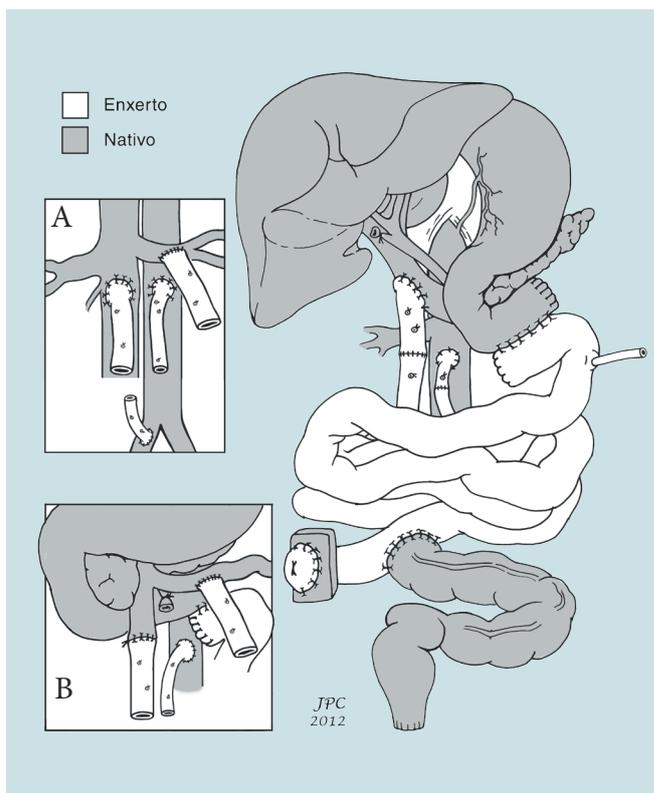


Figura 4-2 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto de intestino isolado com drenagem venosa por meio de anastomose término-lateral da veia mesentérica superior do enxerto à veia porta nativa. (A) Detalhe de variação técnica mostrando influxo arterial por meio de conduto de extensão anastomosado à aorta infrarrenal ou ilíaca direita e drenagem venosa sistêmica por meio de anastomose à veia renal esquerda ou veia cava inferior. (B) Drenagem venosa no sistema porta por meio de anastomose da veia mesentérica superior do enxerto à veia mesentérica superior ou veia esplênica. Modificado de Todo et al.,¹²⁰ com permissão.

A prática de realização de anastomose intestinal proximal do enxerto e criação de ileostomia terminal foi adotada por Grant em seu primeiro transplante de fígado-intestino realizado em 1988.³⁰

4.3.2 Transplante de intestino-pâncreas

O transplante de intestino-pâncreas em bloco foi descrito, pela primeira vez, por Abu-Elmagd em 2000.⁶⁹

Reconstrução vascular

A técnica de reconstrução arterial do enxerto intestino-pâncreas não sofreu alterações

Reconstrução da continuidade do trato digestivo

A técnica de exteriorização das duas extremidades do enxerto como ostomias, sem a realização de anastomoses intestinais, foi usada nos transplantes realizados na década de 1960,²² no transplante realizado por Okumura et al., em 1970,²⁰ e no transplante realizado por Deltz et al., em 1988.²⁶ Deltz restabeleceu continuidade do trato intestinal seis semanas após o transplante.

Fortner et al., em seu primeiro transplante realizado em 1970,²¹ restaurou a continuidade do trato digestivo realizando anastomose proximal entre o duodeno nativo e o jejuno do enxerto e anastomose distal entre o íleo do enxerto e o cólon nativo. Uma ostomia foi criada na porção proximal do jejuno para monitorização do enxerto.

desde o primeiro transplante desta modalidade realizado na Universidade de Pittsburgh em 1997, e consiste da anastomose de enxerto arterial ilíaco em Y aos cotos das artérias esplênica e mesentérica superior como descrito para o enxerto de pâncreas^{61, 63, 72-75} ou por meio de *patch* de Carrel comum ao tronco celíaco e à artéria mesentérica superior do enxerto.

Os princípios observados na drenagem venosa do enxerto intestino-pâncreas seguiram os mesmos princípios observados para o transplante de intestino isolado, com anastomose ao sistema venoso porta sempre que possível.

Reconstrução da continuidade do trato digestivo

A técnica de reconstrução gastrointestinal segue os mesmos princípios observados para o transplante de intestino isolado.

Reconstrução da via biliar após transplante de intestino-pâncreas é realizada nos casos em que duodenopancreatectomia total for necessária em pacientes vítimas de trauma abdominal ou trombose de artéria mesentérica superior causando isquemia de segunda porção do duodeno e, por conseguinte, da papila de Vater. A via biliar é reconstruída por meio de anastomose colédococoledociana término-terminal. Apenas um transplante desta modalidade foi realizado na Universidade de Pittsburgh em janeiro de 2001.

4.3.3 Transplante de fígado-intestino

Em novembro de 1988, Grant realizou o primeiro transplante de fígado-intestino descrito na literatura.³⁰

Reconstrução vascular

Grant³⁰ implantou o enxerto hepático como no transplante de fígado isolado por meio de anastomoses término-terminal de veia cava inferior supra e infra-hepáticas. A arterialização do enxerto foi realizada por conduto de aorta abdominal do doador anastomosada à aorta abdominal infrarrenal do receptor como descrito por Starzl et al.^{28,76} Os quatro transplantes de fígado-intestino realizados no mundo, usando ciclosporina como imunossupressor, seguiram a mesma técnica de reconstrução vascular.

A drenagem venosa do enxerto fígado-intestino é realizada de duas formas, como descrito por Starzl et al.⁷⁶

Quando a veia cava retro-hepática do receptor é preservada, o que é possível na maioria

dos casos, a veia cava supra-hepática do enxerto é anastomosada a um óstio comum criado entre as três veias hepáticas do receptor, de acordo com a técnica descrita por Tzakis, em 1989, para drenagem venosa no transplante de fígado ortotópico.⁷⁷

Nos pacientes em que a preservação da veia cava nativa não é possível por razões técnicas, ou está contraindicada, a veia cava inferior retro-hepática do receptor é substituída pela veia cava retro-hepática do doador. Nesta opção, o retorno venoso é obtido com duas anastomoses de veia cava inferior, supra e infra-hepática.

A veia porta nativa foi anastomosada à veia cava inferior desde o primeiro transplante fígado-intestino realizado por Grant.³⁰

Reconstruções da continuidade do trato digestivo e da via biliar

A técnica de reconstrução gastrointestinal no transplante de fígado-intestino sofreu alterações significativas ao longo dos anos desde a realização do primeiro transplante por Grant em 1988.³⁰

Nos primeiros transplantes realizados por Grant³⁰ e D'Alessandro,³¹ a reconstrução do trânsito intestinal era realizada por meio de anastomose do duodeno nativo ao jejuno do enxerto e a extremidade distal do enxerto era exteriorizada como ileostomia terminal.

A técnica cirúrgica utilizada por Grant em 1988, D'Alessandro em 1991 e pelo grupo da Universidade de Pittsburgh consistia de enxerto contendo o fígado e intestino sem inclusão do pâncreas, o qual era retirado por meio de duodenopancreatectomia total realizada na cirurgia do doador ou em cirurgia de *back table*. O duto hepático comum do doador era seccionado no seu terço distal. A via biliar do enxerto era reconstruída por anastomose colédoco-jejunal em Y de Roux como ilustrado na Figura 4-3.

Langnas, citado por Margreiter,²² iniciou programa de transplante de intestino na Universidade de Nebraska, Omaha, Estados Unidos, em 1991. Cinco transplantes de intestino isolado e 15 transplantes de fígado-intestino foram realizados nos primeiros três anos.

O programa de transplante de intestino do Hôpital Necker, em Paris, que havia sido interrompido temporariamente, foi reiniciado em 1994. Dois transplantes de fígado-intestino foram realizados nos primeiros três anos.^{22,27}

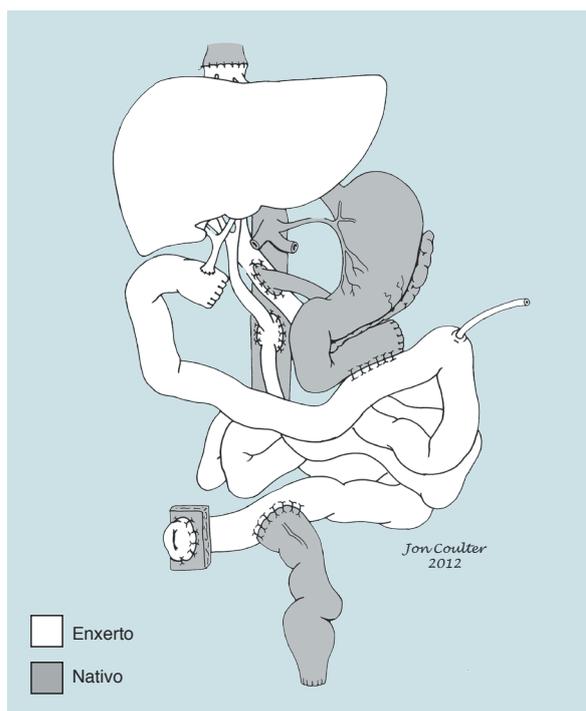


Figura 4-3 – Ilustração da técnica de transplante de enxerto figado-intestino com duodenopancreatectomia total do enxerto. Notar a reconstrução da via biliar por meio de anastomose coledocojejunal e a drenagem dos órgãos nativos por meio de anastomose porto-porta término-lateral. *Modificado de Todo et al.;¹²⁰ com permissão.

4.3.4 Transplante multivisceral

Em agosto de 1983 Starzl et al.³ realizaram o primeiro transplante multivisceral na Universidade de Pittsburgh em criança de seis anos e dez meses que recebeu enxerto composto de fígado, pâncreas, estômago, intestino delgado, cólon, e ambos os rins. Este procedimento, com somente o rim direito é ilustrado na Figura 4-4.

Os transplantes multiviscerais realizados em 1986 e 1988 por Williams et al.²⁵ em 1989 por Margreiter³³, em 1990 por Grant et al.³⁰ e os dois transplantes realizados em 1991 por McAllister³⁴ observaram os mesmos princípios técnicos do procedimento descrito

por Starzl.

Esta modalidade de transplante somente veio a ser retomada, na Universidade de Pittsburgh, em outubro de 1991 e até o final de 1993, 13 pacientes haviam sido transplantados, após a adoção do tacrolimo ao regime de imunossupressão.⁷⁸

A técnica padrão de transplante de enxerto multivisceral está ilustrada na figura 4-5.

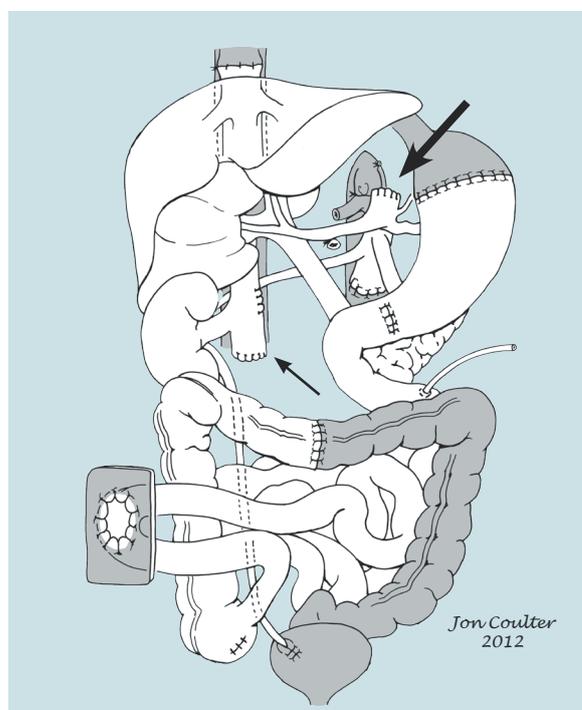


Figura 4-4 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral com rins e cólon em bloco. Notar a preservação do tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artérias renais direita em conduto de aorta abdominal anastomosado à aorta abdominal infra-renal do receptor. As extremidades proximais do conduto arterial de aorta abdominal (seta larga) e da veia cava inferior (seta estreita) do enxerto foram fechadas com suturas vasculares contínuas na cirurgia em *back table*. Notar ileostomia em alça no íleo terminal e implante dos ureteres à bexiga de forma convencional. Modificado de Starzl et al.;³ com permissão.

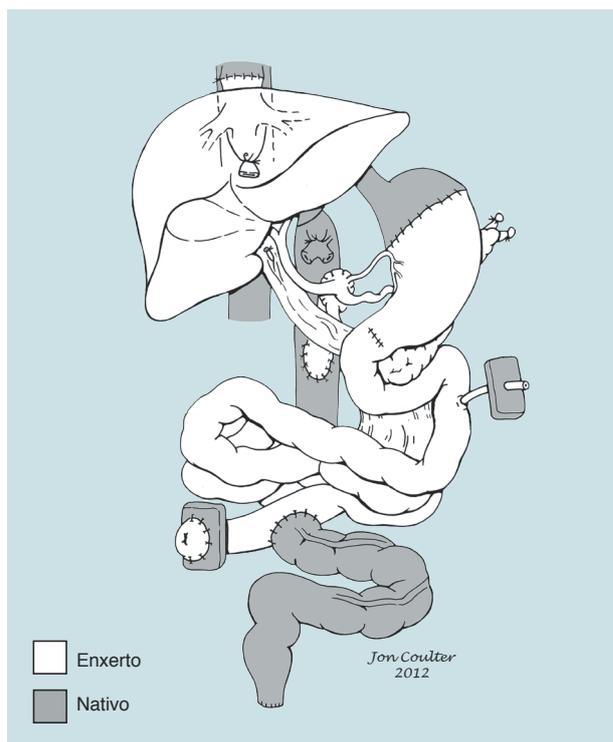


Figura 4-5 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral. Notar anastomose gastrogástrica, piloroplastia, jejunostomia, anastomose ileocolônica e ileostomia. Reconstrução vascular por apenas uma anastomose venosa (técnica de *piggy-back*) e uma anastomose arterial. Modificado de Todo et al.,¹²⁰ com permissão.

Em junho de 1994, novo programa de transplante de órgãos abdominais foi implantado na Universidade de Miami, por Tzakis.⁷⁹ Durante os primeiros dois anos de atividade, 22 transplantes foram realizados, incluindo quatro de intestino isolado, 11 fígado-intestino, e sete multiviscerais.

O programa coordenado por Grant, em Ontário, registrou melhora significativa dos resultados do transplante multivisceral com imunossupressão baseada em tacrolimo, na década de 1990.²²

Em 1995 o Registro Internacional de Transplante de Intestino (RITI), criado por Grant, apresentou relatório no Quarto Simpósio Internacional em Transplante de Intestino, realizado em Pittsburgh.⁸⁰ O relatório continha os dados de todos os transplantes de intestino realizados no mundo até junho de 1995. Vinte e cinco programas haviam realizado 182

transplantes em 172 pacientes. Os enxertos incluíam intestino isolado ou intestino e cólon em 38%, fígado-intestino em 46% e multivisceral em 16%.

Reconstrução vascular

No primeiro transplante multivisceral realizado por Starzl et al.,³ em 1983, a reconstrução arterial do enxerto consistiu de anastomose da aorta abdominal do doador à aorta abdominal infrarrenal do receptor, sendo a extremidade proximal do enxerto aórtico fechada previamente, em cirurgia de *back table*. Esta foi a técnica padrão de reconstrução arterial no início da história do transplante multivisceral. A limitação dessa técnica é que as artérias renais são seccionadas nas suas origens da aorta abdominal, deixando-as sem o *patch* de aorta para ser usado na implantação dos enxertos renais em outros receptores. Visando otimizar essa situação, Starzl et al., em 1991,⁷⁶ descreveram as opções de arterialização do enxerto, usando um *patch* comum de aorta abdominal contendo as origens do tronco celíaco e artéria mesentérica superior que

era anastomosado diretamente na aorta abdominal supracelíaca ou infrarrenal. Interposição de enxerto arterial foi descrita posteriormente para facilitar a anastomose e diminuir a chance de ruptura da anastomose por tensão. A reconstrução arterial em *back table* foi descrita e duas opções foram propostas. A primeira, usando um segmento de aorta torácica do doador anastomosada ao *patch* de Carrel comum e a segunda seccionando o *patch* de Carrel ao meio e anastomosando o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior individualmente a um enxerto bifurcado de artéria ilíaca do doador. O uso de *patch* comum de aorta abdominal e reconstrução em *back table* com enxerto de aorta torácica do doador é a forma mais comum de reconstrução arterial do enxerto utilizada na atualidade.

A técnica de drenagem venosa do enxerto multivisceral é a mesma descrita para o enxerto fígado-intestino, porquanto essas duas modalidades evoluíram paralelamente e diferem somente pela presença do estômago no enxerto multivisceral.

Reconstrução da continuidade do trato digestivo e drenagem do pâncreas nativo

A reconstrução gastrointestinal, proposta por Starzl, consistia de anastomose do coto gástrico do receptor ao estômago do enxerto e anastomose colocolônica.

Piloroplastia a Heineke-Mikulicz foi adotada com o intuito de facilitar o esvaziamento do estômago desnervado.

4.3.5 Transplante multivisceral modificado

O transplante multivisceral modificado consistindo de variação do enxerto multivisceral, no qual, o fígado é excluído do enxerto, mantendo os demais órgãos, (estômago, duodeno, pâncreas e intestino), foi realizado, pela primeira vez, na Universidade de Pittsburgh, em 1993, para tratamento de paciente pediátrico com polipose juvenil e função hepática preservada. Esta modalidade foi descrito por Todo em 1995.⁷⁸

Nesta modalidade o enxerto é transplantado em pacientes com indicação de substituição de vísceras ocas, que ainda possuem função hepática preservada, na ausência de hipertensão porta.

A figura 4-6 ilustra a técnica original desta modalidade de transplante.

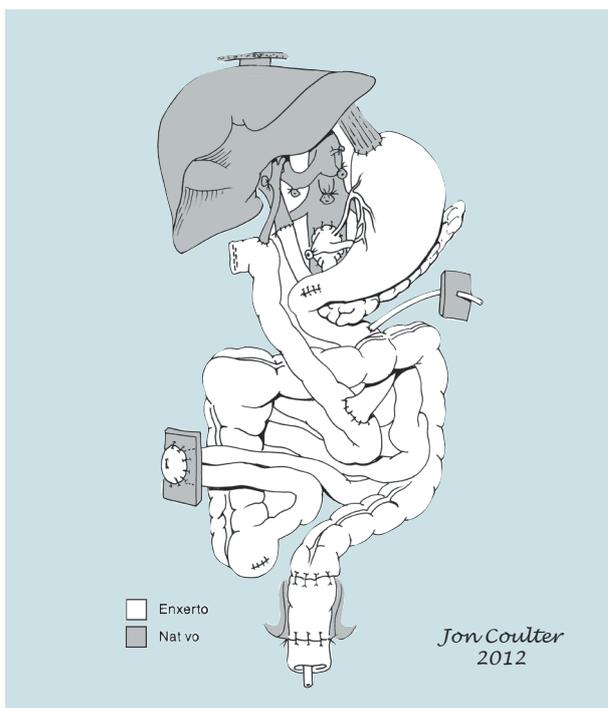


Figura 4-6 - Ilustração da técnica de transplante de enxerto multivisceral modificado com duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos e preservação do baço. Esta técnica foi utilizada na Universidade de Pittsburgh entre os anos de 1993 e 1999. Modificado de Todo et al.;¹²⁰ com permissão.

Reconstrução vascular

A reconstrução arterial do enxerto multivisceral modificado foi feita a semelhança da descrita para o transplante multivisceral e a drenagem venosa por meio de anastomose término-terminal da veia porta do enxerto à veia porta nativa, como descrito por Todo.⁷⁸

Reconstruções da continuidade do trato digestivo e da via biliar

Na descrição original, a anastomose digestiva proximal era realizada entre o esôfago abdominal e o estômago do enxerto e a extremidade distal do cólon do enxerto exteriorizada na forma de *pull-through*. Píloroplastia a Heineke-Mikulicz, jejunostomia pela técnica de Witzel e ileostomia descompressiva em alça completavam a reconstrução do trato digestivo.⁷⁸

A reconstrução biliar consistia de realização de anastomose colédoco-jejunal em Y de Roux com segmento de jejuno do enxerto.⁷⁸

4.3.6 Transplante de cólon

Em 1967, Lillehei et al.¹⁷ transplantaram, pela primeira vez, o cólon direito em combinação com o intestino. Olivier, em 1969,¹⁹ foi o segundo a transplantar o cólon. O próximo transplante de cólon foi realizado por Starzl, em 1983,³ como parte de enxerto multivisceral.

4.3.7 Nomenclatura do transplante intestinal

Com a evolução do conhecimento na área de transplante de órgãos abdominais, várias

modificações técnicas foram introduzidas para melhorar a sobrevida e reduzir a morbidade. O transplante de intestino tornou-se factível em vários centros de excelência em todo o mundo e com o surgimento de novas estratégias técnicas, não se criou um consenso sobre a nomenclatura.

A tabela 1, baseada na literatura, ilustra as denominações de consenso para as diferentes modalidades de transplante de intestino.

Tabela 1. Nomenclatura* do transplante intestinal

Modalidade de enxerto intestinal	Órgãos	Autor	Ano
Intestino isolado	Intestino delgado	Lillehei et al.	1967
Intestino-pâncreas	Intestino delgado e duodeno-pâncreas em bloco	Abu-Elmagd et al.	2000
Fígado-intestino	Fígado, intestino delgado e duodeno-pâncreas em bloco	Grant et al.	1990
Multivisceral	Fígado, estômago, duodeno-pâncreas, intestino delgado em bloco	Starzl et al.	1989
Multivisceral modificado	Estômago, duodeno-pâncreas, intestino delgado em bloco	Todo et al.	1995
Intestinal combinado com cólon	Cólon associado aos enxertos intestinal isolado, intestino-pâncreas, fígado-intestino, multivisceral modificado ou multivisceral	Starzl et al.	1989
Reduzido de intestino, fígado-intestino, multivisceral	Redução dos componentes intestinal ou hepático do enxerto	Reyes et al.	1998
Fígado-intestino ou multivisceral com rim <i>in situ</i>	Adição de um ou dos dois rins em bloco à enxertos fígado-intestino ou multivisceral	Starzl et al.	1989
Intestinal de qualquer modalidade com rim heterotópico	Transplante em fossa ilíaca de rim do mesmo doador após reperfusion do enxerto intestinal.	Dado não publicado

*Abu-Elmagd KM.¹⁹⁹

CASUÍSTICA E MÉTODOS

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

A evolução técnica descrita nesta seção foi fruto da experiência acumulada no tratamento de pacientes necessitando de transplante de intestino ou multivisceral no Centro de Reabilitação e Transplante de Intestino (Intestinal Rehabilitation and Transplantation Center – IRTC) da Universidade de Pittsburgh, no período de 1990 a 2010.

O projeto foi aprovado pela Comissão Institucional de Revisão (IRB) da Universidade de Pittsburgh em 2003, revisado em 2006 (parecer número: 0308029 - Anexo A) e renovado em 2012 (parecer número: PRO12080472 - Anexo B).

5.1 Casuística

5.1.1 Receptores

Quatrocentos e noventa e seis pacientes consecutivos foram submetidos a transplante intestinal ou multivisceral. A idade variou de quatro meses a 71 anos. Duzentos e oitenta e seis (58%) eram adultos e 210 (42%) eram crianças (menores de 18 anos).

5.1.2 Doadores

Todos 551 enxertos foram provenientes de doadores em morte encefálica. A idade dos doadores variou de 4 dias a 54 anos.

O grupo sanguíneo ABO de 550 doadores era idêntico ao do receptor.

Os doadores não foram escolhidos com base no painel dos antígenos de leucócitos humanos (HLA).

5.2 Métodos

Esta seção apresenta os métodos, descritos em publicações relatando a experiência adquirida na Universidade de Pittsburgh, desde 1990, no manejo de doadores e receptores de transplante de intestino e multivisceral. O texto refere-se às referências, cujos números aparecem sobrescritos nos subtítulos, e no anexo E. Algumas das informações, ainda não publicadas, correspondem a aspectos da atividade prática.

5.2.1 Avaliação pré-transplante^{82,84}

A estratégia de avaliação de um candidato a transplante de intestino é guiada pela etiologia e extensão da doença de base, doenças concomitantes de outros sistemas ou aparelhos que não o gastrointestinal e coexistência de morbidades sistêmicas que possam contraindicar ou aumentar o risco do transplante.

Análise do estado nutricional é o primeiro passo. Investigação da história médico-cirúrgica, exame clínico e exames complementares são realizados. A incapacidade do paciente de aproximar-se do peso corporal ideal sem NPT ou durante o processo de desmame da NPT é parâmetro prático indicativo de reserva intestinal funcional baixa e de falência gastrointestinal irreversível.

O trato digestivo é estudado do ponto de vista anatômico e funcional por exames de endoscópicos (endoscopia digestiva alta, colonoscopia, sigmoidoscopia flexível), exames de imagem (ultrasonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, exames contrastados), manometria e revisão de exames anatomopatológicos prévios.

Avaliação da cascata da coagulação é importante nesta população de doentes. Eventos trombogênicos são frequentemente a causa da falência intestinal ou os pacientes apresentam trombofilia como resultado da síndrome de intestino curto.

Venogramas do sistema venoso central superior e inferior são essenciais para documentar a patência e guiar o estabelecimento de acesso venoso para NPT, para hidratação venosa e para a anestesia durante a cirurgia de transplante.

Em pacientes com história de trombose vascular intra-abdominal, angiograma visceral completo é necessário para avaliar a extensão da oclusão vascular esplâncnica, incluindo os leitos arterial (artéria mesentérica superior e tronco celíaco) e venoso (veias mesentérica superior, esplênica e porta). Este angiograma orienta sobre a modalidade de transplante intestinal a ser indicado.

A avaliação do grau de disfunção hepática (provas de função hepática, trombocitopenia e coagulopatia), de evidência de hipertensão porta, estado da perfusão arterial hepática, e da extensão da lesão hepática determinada pela histologia (fibrose periportal disseminada ou cirrose) são essenciais para determinar a necessidade do transplante simultâneo do fígado e intestino.

O manejo especializado da NPT pode resultar na melhora significativa da disfunção hepática e pode evitar a necessidade do transplante concomitante do fígado.

A função renal é estudada para detecção de insuficiência renal crônica que pode já estar estabelecida. Estes pacientes normalmente apresentam história de hospitalizações múltiplas

para tratamento de desidratação grave e sepse causada por infecção de cateter venoso central. O efeito aditivo de episódios de insuficiência renal aguda, nesses pacientes, contribui para a perda progressiva da reserva renal. O transplante concomitante de rim pode estar indicado mesmo se o paciente não está sendo tratado com hemodiálise

Eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico ou transesofageano, e em casos de história de doença coronariana o ecocardiograma de estresse com dobutamina ou a cintilografia miocárdica completam a avaliação cardíaca mínima. Cateterismo cardíaco pode ser necessário.

A avaliação pneumológica consiste em radiografia simples e tomografia de tórax, em todos os casos, associada a testes de função respiratória e gasometria arterial nos pacientes com história de doença pulmonar ou tabagismo.

Em pacientes com história de doenças malignas, marcadores tumorais séricos e tomografia por emissão de pósitrons são solicitados.

O grupo sanguíneo do candidato é confirmado por dois exames em série.

A determinação de HLA (Human Leukocyte Antigen), PRA (Panel Reactivity Antigen) e a pesquisa da presença de anticorpos anti-HLA de classes I e II completam a avaliação imunológica.

Teste de estimulação com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) permite a avaliação adequada da função adrenal nestes pacientes, em sua maioria com história de doença crônica e, não infreqüentemente, com história de uso crônico de corticosteroides.

Consultas psicológicas e psiquiátricas permitem avaliar o grau de entendimento que o candidato tem de seu estado de saúde e julgar o grau de sua aderência ao tratamento.

Discussão multidisciplinar determina o aceite final do candidato e a colocação em lista de espera para transplante.

5.2.2 Indicações para transplante⁸³⁻⁸⁷

Por cerca de três decênios o transplante de intestino foi considerado procedimento proibitivo. Com a introdução do uso clínico do tacrolimo, em 1989,³⁹ os riscos até então inaceitáveis de rejeição do enxerto seguida de infecções letais diminuíram e o transplante de intestino começou a emergir como opção terapêutica para pacientes com falência intestinal.

As inovações cirúrgicas, os protocolos de imunossupressão mais avançados, associados à melhoria dos cuidados peroperatórios permitiram aumentar a eficácia deste procedimento e o tratamento de pacientes com insuficiência intestinal ou com doenças abdominais consideradas incuráveis.

Em 2000, o Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) dos Estados Unidos

reconheceu o transplante de intestino como o tratamento padrão para pacientes com falência gastrointestinal.⁸⁶

A Sociedade Americana de Transplantes (American Society of Transplantation - AST) estabeleceu, em 2001, normas para as indicações de transplante de intestino para a população pediátrica.⁸⁸

A análise dos dados do relatório do Registro Internacional de Transplante de Intestino de 2003⁸⁹ evidenciou que uma nova era em transplante de intestino havia iniciado, com maior aplicabilidade da técnica e com melhoria da sobrevida. Os dados mostraram a eficácia terapêutica do procedimento para pacientes com falência intestinal que não podiam ser mantidos em nutrição parenteral total (NPT).

Em fevereiro de 2004, o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) e a American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) organizaram uma conferência de consenso em insuficiência intestinal com foco nas terapias disponíveis e nas terapias emergentes incluindo o transplante.⁹⁰

Na Conferência de Consenso ficou evidente que o encaminhamento precoce dos pacientes com falência intestinal para transplante de intestino está associado com melhoria da sobrevida. Pacientes em nutrição parenteral domiciliar submetidos a transplante intestinal apresentaram melhor sobrevida quando comparados com aqueles que estavam hospitalizados devido à doença avançada, sugerindo que a condição clínica melhor dos pacientes recebendo suporte nutricional em regime domiciliar está associada à melhor evolução após transplante intestinal.⁹⁰

O transplante em tempo hábil também permitiu o resgate do fígado nativo que já apresentava anormalidades secundárias à síndrome do intestino curto e à nutrição parenteral total.

Além disso, os pacientes e seus cuidadores são reintegrados mais rapidamente às suas famílias, sociedade e ao mercado de trabalho.

Outra vantagem do encaminhamento precoce para transplante antes do desenvolvimento de disfunção hepática secundária à NPT e ao intestino curto e antes da trombose dos acessos venosos centrais, é a possibilidade cirúrgica de restaurar a função intestinal com recuperação nutricional.⁸⁷

Nos casos em que o paciente já tenha sido transplantado com enxerto de intestino isolado e ocorreu falha do enxerto, este pode ser removido com descontinuação da imunossupressão e reinstituição da NPT, dando ao paciente chance de recuperação.

Análises prospectivas de pacientes em NPT mostraram que a presença de intestino ultracurto de menos de 20 a 30 centímetros é associada com riscos elevados de falência hepática

e menor sobrevida, tanto em adultos como em crianças. Da mesma forma, crianças com agangliose ou doença de inclusão de microvilos têm baixa expectativa de vida. O transplante nesta situação é chamado preventivo.^{89,91}

O transplante de intestino tem sido usado como última e única opção para pacientes nos quais a NPT não foi tolerada e naqueles com doenças abdominais sem outra possibilidade de tratamento.

De acordo com o memorando do CMS de 2000,⁸⁶ a falência do tratamento por meio de nutrição parenteral é aceita se o paciente se enquadra em um ou mais dos seguintes critérios:

- lesão hepática significativa com provas de função hepática alteradas, com ou sem icterícia, ou falência hepática estabelecida (cirrose ou hipertensão porta);
- trombose de uma ou mais veias centrais (jugular interna ou subclávia), mais de duas infecções de cateteres venosos centrais por ano, causadas por bactéria ou fungo;
- episódios frequentes de desidratação grave.

Estes critérios são observados atualmente com maior liberalidade devido à melhoria das sobrevidas de enxerto e do paciente com o transplante precoce.

Cerca de 55% dos pacientes com insuficiência intestinal necessitam de transplante de intestino isolado.⁸⁹

As causas de falência intestinal são diferentes nas populações adulta e pediátrica. A síndrome de intestino curto é a principal indicação para transplante nos dois grupos. Contudo, as causas que levam a síndrome do intestino curto são diferentes.

Na população adulta, os eventos vasculares intestinais, arteriais e venosos, secundários ou não aos estados de hipercoagulabilidade, a doença de Crohn, trauma abdominal, neoplasias benignas hereditárias como a polipose familiar associada a tumores desmóides, são responsáveis pela maioria das indicações para realização de transplantes. Na população pediátrica, a gastrosquise, vôlvulo, enterocolite necrotizante, pseudo-obstrução gastrointestinal de origem miopática ou neuropática constituem as principais indicações para o transplante.⁸²

O transplante de enxerto fígado-intestino é mais comumente indicado na população pediátrica especialmente na presença de hipertensão portal, colestase intra-hepática grave, lesão irreversível do fígado e trombose portomesentérica. A maioria dos pacientes com colestase hepática associada à NPT não apresenta evidência histológica de cirrose, no entanto, eles progridem para insuficiência hepática de forma mais acelerada do que os pacientes com cirrose não associada à NPT.

Os adultos representam a maioria dos candidatos a transplante multivisceral. Este tipo de

enxerto é recomendado para pacientes com doença abdominal grave secundária a dismotilidades gastrointestinais, neoplasias benignas localmente agressivas, perda traumática de vísceras abdominais, trombose extensa do sistema venoso mesentérico-espleno-portal (Figura 5-1) e oclusão do tronco celíaco e artéria mesentérica superior.⁶

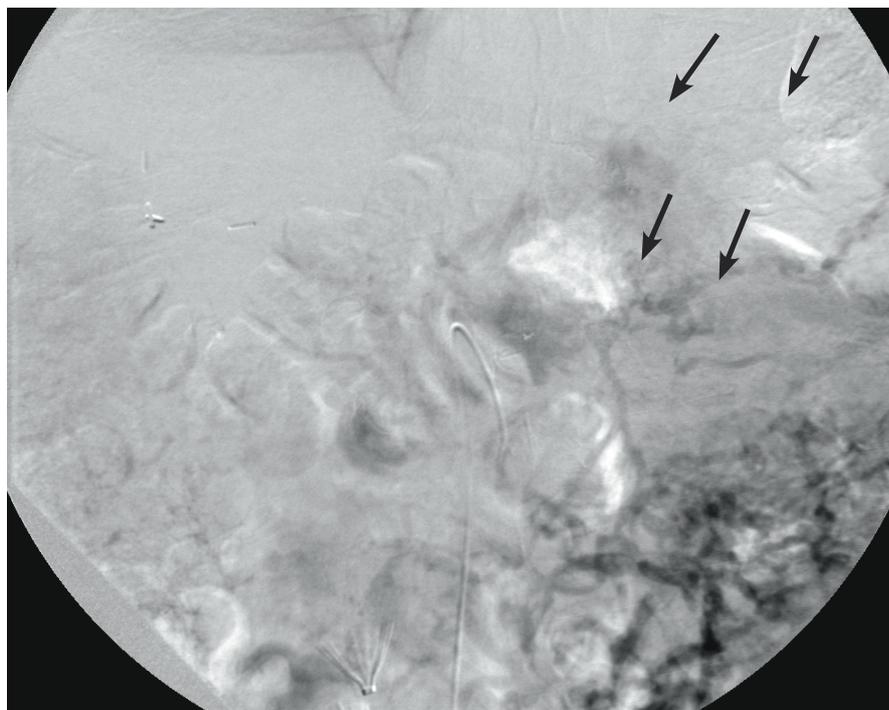


Figura 5-1- Arteriografia mesentérica evidenciando trombose venosa completa do sistema venoso esplâncnico. Durante a fase venosa desta angiografia observa-se drenagem venosa somente por meio de colaterais no lado esquerdo do abdômen (setas). Não se evidenciam as veias mesentérica superior e porta.

5.2.3 Contraindicações para transplante de intestino e multivisceral

As contraindicações, tanto relativas quanto absolutas, para as diferentes modalidades de transplante de intestino foram estabelecidas com base na experiência adquirida com o transplante de outros órgãos abdominais. Elas incluem, mas não são limitadas a, insuficiência cardiopulmonar grave, doença maligna incurável, infecções abdominais ou sistêmicas graves e síndromes de imunodeficiência graves.⁸²

Doença maligna curada⁹³ há pelo menos cinco anos, presença de tumores desmóides ou outros tumores de estroma⁹⁸ ressecáveis ou infecção intra-abdominal⁸² presentes no momento do encaminhamento, não constituem contraindicações para transplante.

A perda completa de acesso venoso central devido à trombose, também, não é considerada contraindicação para o transplante de intestino. Recanalização de veias centrais pode ser tentada

para restabelecer acesso central.⁹⁵ Em casos extremos a indução da anestesia pode ser feita por meio de acesso arterial.⁹⁶

5.2.4 Cirurgia de preparação para transplante (avaliação de viabilidade e comprimento do intestino, ressecções de tumores benignos, tratamento de fístulas, controle de infecção abdominal)

As diretrizes para o manejo de pacientes com insuficiência intestinal estão bem descritas na literatura.⁹⁷⁻⁹⁹

Pacientes encaminhados para centros de reabilitação gastrointestinal e transplante intestinal frequentemente apresentam história médica longa e complexa. A documentação médico-cirúrgica normalmente é incompleta e conflitante. Os exames complementares de endoscopia e de imagem muitas vezes falham em fornecer avaliação adequada do estado funcional e anatômico do trato gastrointestinal. Laparotomia exploradora pode ser necessária, como último recurso, em pacientes selecionados, para definição do diagnóstico, para tentativa de reabilitação médico-cirúrgica e para definição da modalidade de transplante de intestino.

Não é incomum que esses pacientes sejam encaminhados com complicações cirúrgicas complexas, incluindo múltiplas fístulas do trato digestivo, segmentos de extensões variáveis de intestino necrótico, estenoses, peritonite e abscessos intra-abdominais e pélvicos, tumores desmoides volumosos, requerendo abordagem cirúrgica (Figura 5-2).

Todas as possibilidades de reconstrução autóloga do tubo digestivo devem ser tentadas, preservando o máximo possível do intestino delgado, papila ileocecal e cólon.¹⁰⁰

Como parte dos esforços de reabilitação cirúrgica, técnicas de redução de calibre intestinal, alongamento do intestino, criação de válvulas intestinais, anastomose de segmentos antiperistálticos podem ser empregadas para diminuir o calibre intestinal, aumentar o comprimento do intestino, aumentar área de absorção e retardar o trânsito intestinal, na tentativa de melhorar a função intestinal.¹⁰¹⁻¹⁰⁶

A figura 5-3 ilustra técnica de alongamento intestinal baseada na divisão longitudinal do intestino descrita por Bianchi¹⁰¹ e a técnica de enteroplastia transversa em série (STEP) proposta por Kim.¹⁰³

O controle da infecção abdominal é o primeiro passo na tentativa de reabilitação gastrointestinal e é condição imperativa para consideração de possível transplante de intestino.

A laparotomia exploradora permite avaliação completa da cavidade abdominal, com especial atenção ao comprimento e estado anatomofuncional (dilatações, espessura da parede, inflamação, tumores e peristaltismo) do intestino remanescente. A possibilidade de avaliar o fígado macroscopicamente e por meio de biópsias, visualizar e palpar o pâncreas, avaliar o

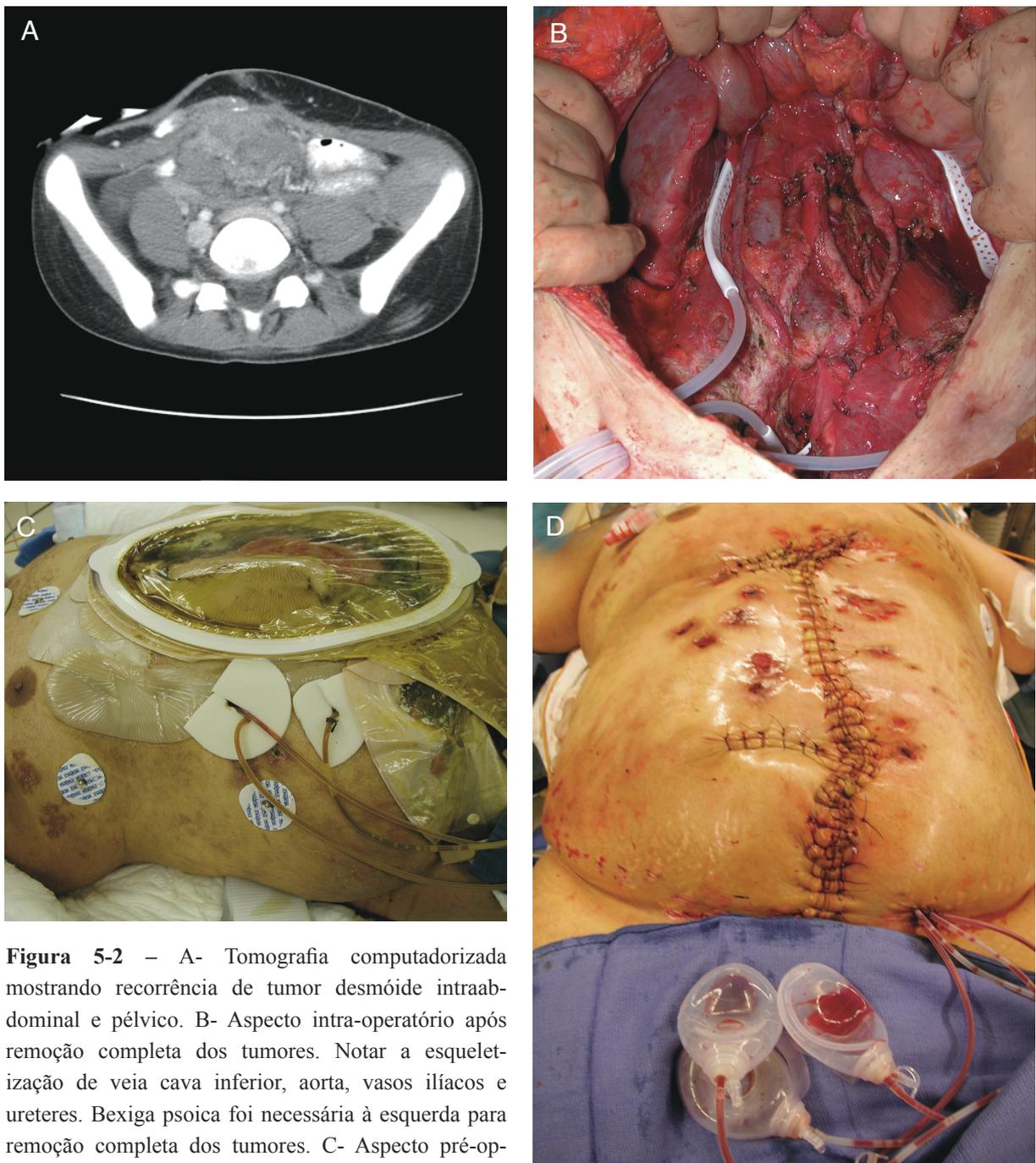


Figura 5-2 – A- Tomografia computadorizada mostrando recorrência de tumor desmóide intraabdominal e pélvico. B- Aspecto intra-operatório após remoção completa dos tumores. Notar a esqueletização de veia cava inferior, aorta, vasos ilíacos e ureteres. Bexiga psoica foi necessária à esquerda para remoção completa dos tumores. C- Aspecto pré-operatório em paciente vítima de múltiplos traumas abdominais por arma de fogo encaminhado após várias cirurgias abdominais. D- Aspecto pós-operatório.

fluxo sanguíneo do tronco celíaco, artérias hepáticas e artéria mesentérica superior, e observar alterações secundárias à hipertensão porta, completam a lista de justificativas para indicação de laparotomia exploradora.

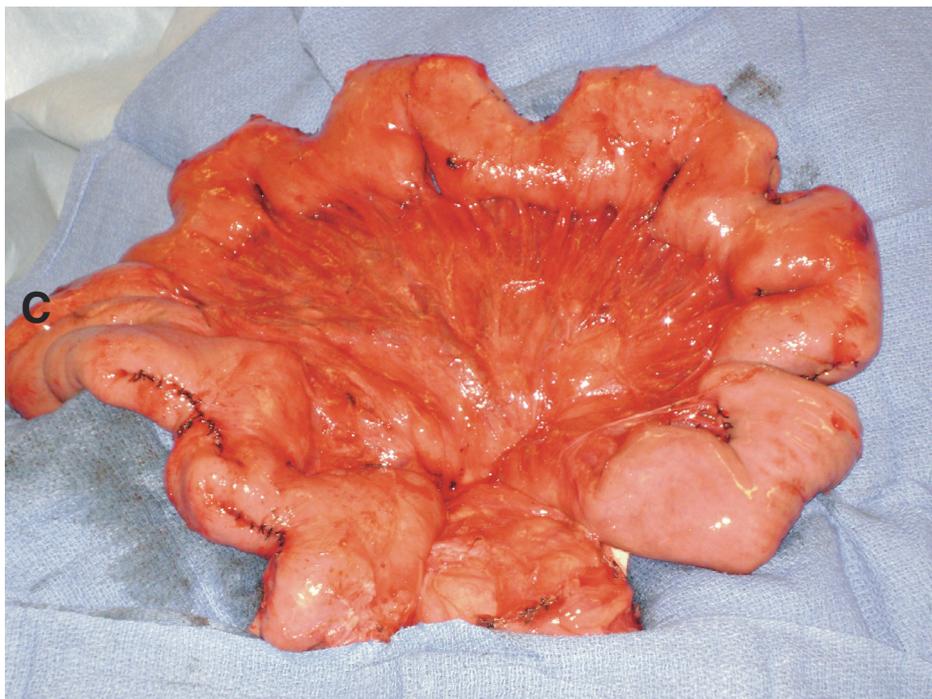
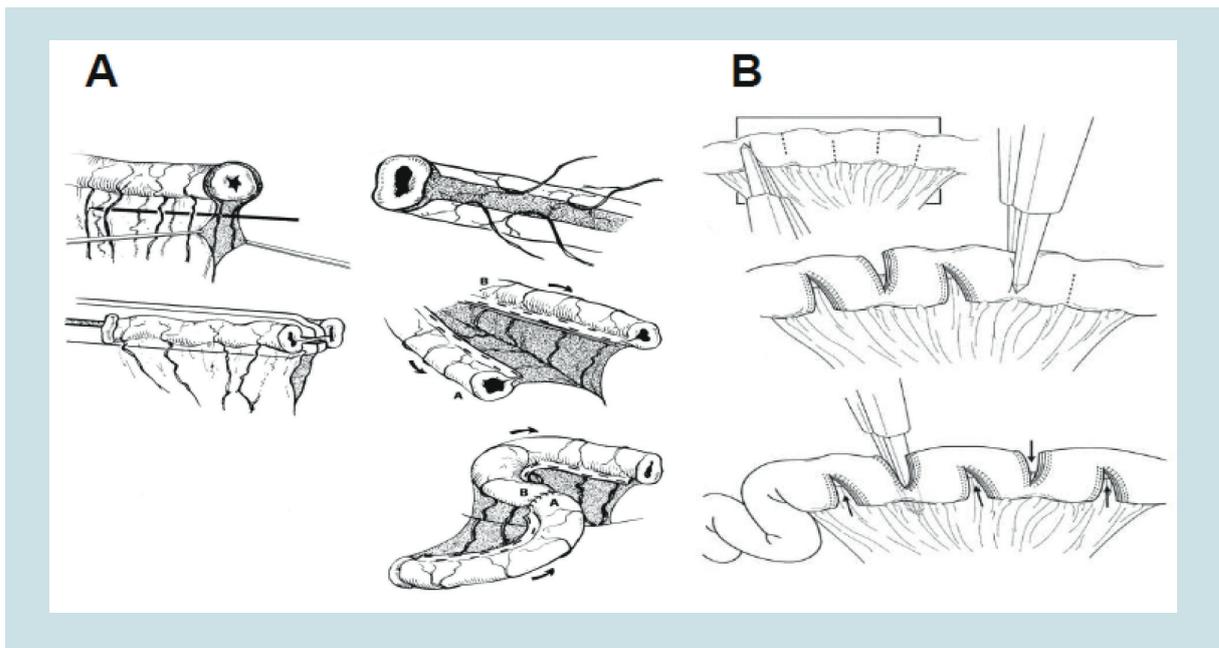


Figura 5-3 – A*- Técnica de alongamento intestinal baseada na divisão longitudinal do intestino conforme descrita por Bianchi. B** - Técnica de enteroplastia transversa em série (STEP). Notar redução de calibre e aumento de comprimento do intestino curto por meio de transecções parciais, seriadas, com grampeador linear cortante, de metade do diâmetro do intestino, alternando as faces mesentérica e antimesentérica. C- Aspecto pós-cirúrgico. * Modificado de Bianchi;¹⁰¹ com permissão. ** Modificado de Chang et al.;¹⁰⁶ com permissão.

5.2.5 Avaliação do doador

Enxertos para transplante de intestino são, usualmente, obtidos de doadores em morte encefálica. Os critérios para o diagnóstico de morte encefálica estão bem estabelecidos pela Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology, AAN) e documentados na literatura (Anexo C).

De acordo com a orientação da UNOS a confirmação de morte encefálica, é realizada por exame clínico de dois profissionais médicos especializados em neurologia ou neurocirurgia com intervalo entre os exames de, no mínimo, duas horas. É necessária a documentação dos exames no prontuário médico do doador. Os critérios usados para o diagnóstico da morte encefálica no doador, assim como os resultados de exames complementares que suportam o diagnóstico devem ser explicitados no prontuário do paciente. Os dados clínicos do doador são postados no sítio eletrônico da UNOS e podem ser acessados pelos membros da comunidade de profissionais de transplante. A ficha clínica do doador mantida pela UNOS é ilustrada no anexo D.

Transplante de enxertos intestinais de doadores de grupos sanguíneos ABO não-identicos não é aconselhado, devido ao alto risco de desenvolvimento de hemólise intravascular pós-transplante.⁸⁵

Deve-se ressaltar que os critérios gerais para a seleção de doador para enxerto contendo intestino diferem dos usados para enxerto hepático. Preferencialmente, os doadores devem ter, no máximo, 50 anos de idade, embora transplantes de enxertos intestinais provenientes de doadores com idade acima de 50 anos, tenham sido usados com sucesso. Não existe limite inferior de idade para doadores. Recém nascidos, com apenas quatro dias de vida, já foram doadores de enxertos intestinais funcionantes. Doadores com massa muscular diminuída e com índices de massa corpórea acima de 27 kg/m² normalmente apresentam excesso de tecido adiposo no mesentério resultando em enxertos de grandes volumes. Além disso, a ocorrência de substituição do tecido adiposo do mesentério por tecido fibroso, observada em longo prazo nos receptores de enxertos intestinais, é evolução indesejável o que limita enxertos provenientes dessa categoria de doadores.

O princípio norteador da seleção de doador de enxerto intestinal é o de evitar situações clínicas que possam precipitar isquemia intestinal.

A literatura é escassa em relação à utilização de órgãos, para transplante de intestino, provenientes de doadores que apresentaram parada cardíaca. Os tecidos do intestino são altamente susceptíveis às lesões por isquemia quente, com pouca ou nenhuma capacidade de regeneração o que aumenta o risco de não função primária. A utilização de enxerto intestinal proveniente de

doador com história de parada cardíaca, requerendo reanimação cardiopulmonar é, portanto, questionável devido ao aumento da incidência de complicações secundárias a lesões de isquemia do enxerto.¹¹¹ A possibilidade de utilização de enxertos intestinais de doadores que haviam apresentado parada cardiopulmonar e ressuscitados com sucesso, evoluindo posteriormente, para morte encefálica foi avaliada em 12 de 67 enxertos (18%) por Matsumoto.¹⁰⁸ Não foram observadas diferenças significativas na incidência de rejeição, na incidência de infecções ou na sobrevida dos enxertos e dos pacientes em curto prazo. Apesar desta publicação não existe, à luz dos conhecimentos atuais, justificativa racional para o transplante de intestino com enxertos retirados de doadores que evoluíram com parada cardíaca.^{109,110}

Doadores com história de morte encefálica secundária a profunda hipoxemia (enforcamento, afogamento) não se prestam, também, para doação de enxertos intestinais devido a pouca tolerância deste órgão às baixas concentrações de oxigênio (dados não publicados).

Períodos prolongados entre a data da admissão hospitalar e a data da progressão para morte encefálica, ou entre a data da morte encefálica e a data da oferta de doação comprometem a qualidade do enxerto intestinal devido ao aumento do risco de infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, e hipotensão arterial, pelos possíveis efeitos deletérios sobre o enxerto.

Doadores com infecção sistêmica e câncer são excluídos.

A altura e peso do doador devem ser semelhantes e preferencialmente menores que os do receptor. Outro parâmetro analisado é a sorologia do doador. A positividade para vírus das hepatites B e C e/ou, vírus HIV I/II, precluem a doação de enxerto intestinal. Receptores com sorologia negativa para o citomegalovírus (CMV), de enxertos intestinais isolados, intestino-pâncreas, ou multivisceral modificado, recebem, preferencialmente, enxertos de doadores CMV negativos. No entanto, esse critério não é observado em receptores de enxertos fígado-intestino e multivisceral, porque as condições clínicas desses pacientes são, geralmente, muito ruins e não permitem prolongar a espera em lista. Assim, mesmo negativo para CMV, o doador pode receber enxerto de doador CMV positivo (dados não publicados).

As histórias clínica, familiar e social são obtidas. Atenção deve ser prestada à história de diabetes, câncer, hipertensão arterial, doença coronariana, doenças gastrointestinais, trauma abdominal ou pélvico, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas intravenosas e comportamento de risco, conforme orientação do CDC.

Dados vitais à admissão e durante a hospitalização, parâmetros hemodinâmicos, duração e gravidade dos períodos de hipotensão arterial, uso de medicamento vasopressor único ou múltiplo, com atenção às doses e ao tempo de uso, e volume urinário horário devem ser monitorados e analisados. Reposição por infusão intravenosa contínua de tiroxina, é rotineira em pacientes com morte encefálica, apresentando instabilidade hemodinâmica. A infusão de

tiroxina reduz a necessidade de vasopressores, ou permite a interrupção destes medicamentos aumentando a taxa de utilização de órgãos para transplante.^{111,112}

O uso de vasopressores não contraindica a aceitação de doador para enxerto de intestino. No entanto, o uso dos órgãos para transplante provenientes de doadores, necessitando doses progressivas de vasopressores para manutenção da pressão arterial, por períodos superiores a duas horas, geralmente está contraindicado devido à vasoconstricção esplâncica.^{67,69,107}

Exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos devem ser repetidos a cada seis horas e as anormalidades corrigidas. São fundamentais, no processo de aceitação do doador, exames bioquímicos, para avaliação das funções renal, hepática e pancreática, além de hemograma, coagulograma e gases arteriais.

O lactato sérico, marcador de hipoperfusão tecidual, é usado como índice de isquemia intestinal. Níveis séricos elevados à admissão ou durante a evolução do quadro clínico do doador sugerem enxerto intestinal inadequado.

Doadores potenciais de enxerto intestinal com diagnóstico de coagulação intravascular disseminada, constatada pelos níveis séricos anormais de fibrinogênio e d-dímero, plaquetopenia, e elevação da creatinina sérica, são excluídos pelo alto risco de perfurações intestinais pós-transplante, secundárias a trombozes arteriolares.

Tomografias computadorizadas, ecocardiograma, cateterismo de artérias coronárias, podem ser necessários para completar a avaliação do doador.

Em receptores altamente sensibilizados contra antígenos HLA, o doador é selecionado baseado no menor número e nos menores títulos séricos possíveis de anticorpos anti-HLA.

5.2.6 Manejo clínico do doador

Os cuidados com o doador incluem hidratação adequada ($PVC \geq 5$ mmHg), transfusões de concentrado de hemácias para manter a hemoglobina sérica ≥ 10 g/dL ou hematócrito $> 30\%$ e correção de distúrbios eletrolíticos.

Descontaminação seletiva do trato digestivo é realizada pela combinação de Polimixina E, Tobramicina ou Gentamicina associadas a Anfotericina B ou Nistatina, diluídas em solução de NaCl 0.9%, e administradas por cateter nasogástrico logo após o aceite da doação do enxerto intestinal e repetida a cada seis horas. O cateter nasogástrico permanece clampado por duas horas após cada administração. As doses destes antibióticos e antifúngicos são ajustadas para os pacientes pediátricos.⁸²

A prática de lavagem intestinal proposta por Casavilla⁶⁷ pela infusão contínua pelo cateter nasogástrico de solução eletrolítica de poli-etileno-glicol (Golytely®) foi abandonada.

Consenso sobre a técnica cirúrgica a ser utilizada, com especial atenção aos níveis de transecções dos vasos dos enxertos hepático, pancreático e intestinal é obtido após discussão entre membros das diferentes equipes cirúrgicas de retirada, assim como a distribuição dos enxertos venosos e arteriais a serem utilizados como condutos vasculares nas reconstruções e implantes dos órgãos.

A intenção da equipe de transplante de fígado de realizar cirurgia de *split liver* deve ser comunicada à equipe de retirada do intestino, já que pode ser necessário modificar a estratégia de abordagem cirúrgica em decorrência do tempo prolongado da cirurgia (≥ 2 horas), até a clampagem da aorta.

Discussão prévia entre as diferentes equipes de retirada para se chegar a consenso sobre o tipo de solução de perfusão a ser utilizada, é outra decisão importante. A solução de perfusão e preservação de órgãos da Universidade de Wisconsin (UW) é usada em todos os doadores nos quais o pâncreas faz parte do enxerto, ficando a solução HTK como opção para a perfusão de enxertos intestinais isolados.⁴

Antibioticoterapia profilática com Cefotaxima e Ampicilina é feita rotineiramente na indução anestésica.

Imunomodulação dos enxertos *in situ*, no doador, com radiação ionizante, tratamento antilinfocítico com imunoglobulina antilinfocítica ou com anticorpo anticélulas T não é realizada de rotina, exceto em receptores incluídos em protocolos de pesquisa clínica.

5.2.7 Aspectos da anestesia do doador

Enxertos intestinais são particularmente sensíveis a alterações hidroeletrolíticas e à infusão de medicamentos vasopressores. Geralmente as cirurgias de doadores são realizadas em hospitais não credenciados para transplante de órgãos e, por isso, o manejo clínico-anestésico dos doadores de órgãos não é prática rotineira para os anestesistas. É imprescindível a discussão prévia da estratégia anestésica entre os cirurgiões de retirada e o anestesista.

5.2.8 Aspectos técnicos da cirurgia do doador^{67,69}

O nível da clampagem da aorta abdominal proximal ao tronco celíaco durante a perfusão deve, também, ser motivo de consenso entre as equipes de retiradas de órgãos torácicos e abdominais.

Se os pulmões não estão sendo retirados para transplante, a clampagem da aorta pode ser realizada na aorta torácica distal, se a equipe de retirada do coração concordar.

Em casos de não concordância da equipe de retirada do coração e nos doadores de

pulmões a clampagem é realizada na aorta abdominal supracelíaca.

A via de acesso para a cirurgia de retirada de múltiplos órgãos torácicos e abdominais, incluindo o intestino, consiste de uma incisão mediana iniciada na fúrcula esternal e terminando no tubérculo púbico, associada a incisões transversas no abdômen. Esta incisão em cruz, no abdômen, permite avaliações rápidas de todos os órgãos abdominais, das características gerais do enxerto intestinal e da presença de variações anatômicas vasculares.

Para minimizar o tempo de isquemia fria do enxerto, a cirurgia do receptor de enxerto de intestino só é iniciada quando o cirurgião da retirada confirmar que o enxerto é adequado para transplante.⁶⁷

O fígado é mobilizado por meio da secção dos seus ligamentos.

Se as condições são favoráveis ao uso dos órgãos abdominais para transplante, a aorta abdominal distal é dissecada e reparada com fitas cardíacas para canulação e perfusão urgente, se necessário. A aorta torácica ou abdominal supracelíaca é também dissecada e reparada com fita cardíaca para posterior clampagem no momento da perfusão arterial de solução fria. O controle inicial da aorta permite a interrupção da dissecação e imediata perfusão fria dos órgãos, caso o doador venha a apresentar instabilidade hemodinâmica, evitando, assim, os possíveis danos de isquemia quente.

Os detalhes técnicos da cirurgia de um doador estão ilustrados na figura 5-4.

A cirurgia para a retirada de enxerto intestinal dura, em média, duas horas e 30 minutos.⁶⁹

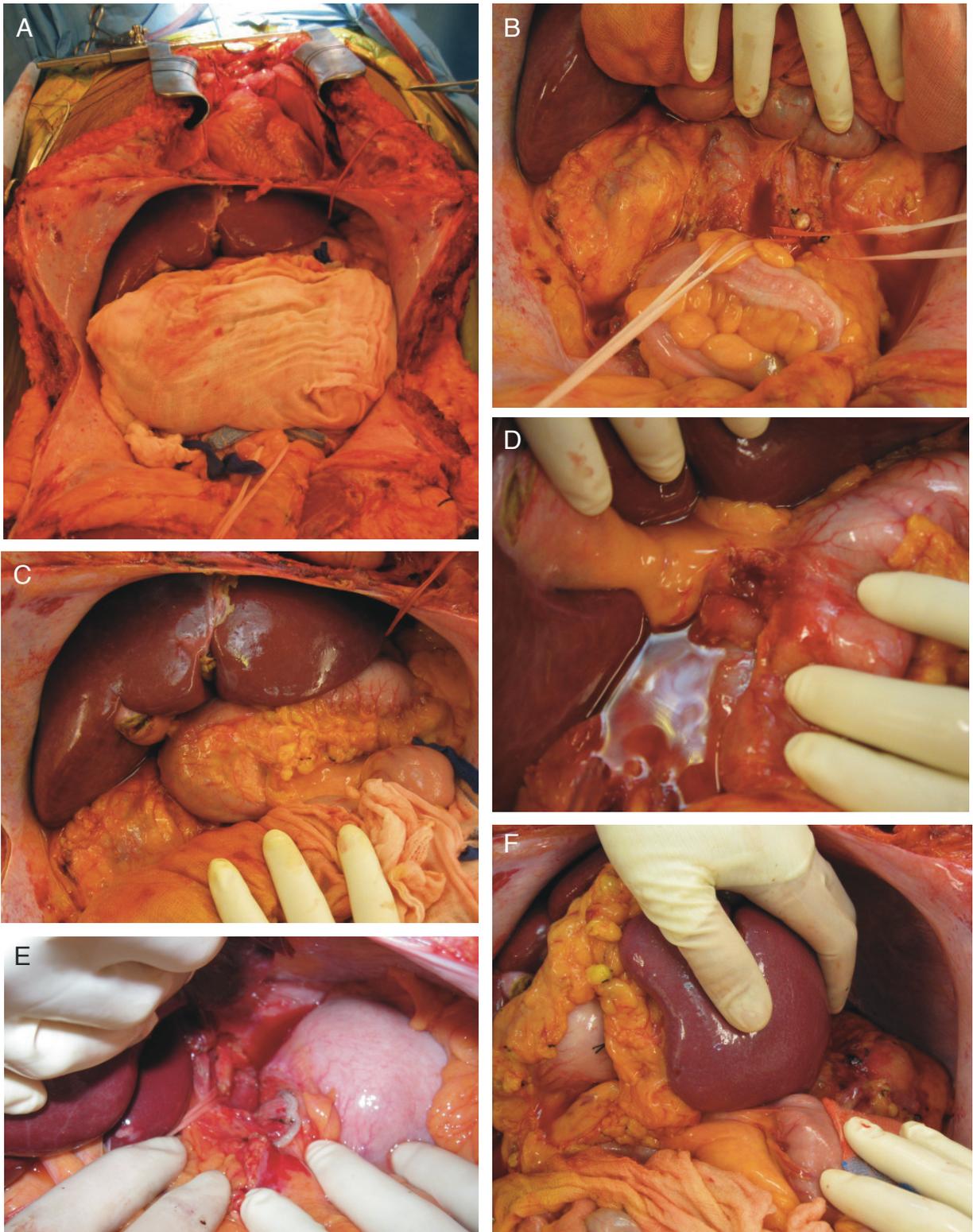


Figura 5-4- Aspectos per-operatórios da cirurgia do doador de enxerto multivisceral modificado. A- Via de acesso consistindo de esternotomia mediana e laparotomia xifopúbica. A incisão abdominal é completada por meio de incisões transversas bilaterais. Notar o intestino delgado envolto em compressa cirúrgica e o cólon no aspecto inferior da fotografia. B- Aorta abdominal exposta e reparada. C- Aspecto do fígado, estômago e duodeno-pâncreas. D- Colédoco distal seccionado, vesícula biliar aberta e via biliar irrigada. E- Aorta supra-celíaca reparada para clampagem e esôfago abdominal seccionado com grampeador cirúrgico. F- Mobilização medial completa do bloco espleno-pancreato-duodenal.

Enxerto de intestino isolado

Técnica de retirada do enxerto de intestino isolado

1. O intestino delgado é envolvido em compressa cirúrgica umedecida em solução de irrigação à temperatura de 37°C. Esta manobra protege o intestino de lesões inadvertidas e previne resfriamento e vasoconstricção da vasculatura intestinal.
2. Separação do cólon de suas conexões com a raiz do mesentério e com a porção lateral direita do mesentério. Esta dissecação é convenientemente realizada fazendo-se colectomia total.
3. Mobilização e desvascularização do ceco e cólon ascendente, tendo-se o cuidado de não comprometer os ramos ileais da artéria íleo-ceco-apêndice-cólica.
4. Secção do íleo terminal com grampeador linear cortante próximo à papila ileocecal.
5. Desvascularização completa do cólon por ligadura e secção das artérias cólica média, cólica esquerda e mesentérica inferior nas suas origens.
6. Ligadura dos vasos do ligamento gastrocólico, próximo ao estômago, preservando a arcada gastroepiplóica para permitir a separação do duodeno e do estômago.
7. O cólon, ainda em continuidade com o reto-sigmoide e com o omento é mobilizado para fora da cavidade abdominal, envolvido em campo cirúrgico e apoiado sobre as pernas do doador. Estes órgãos são recolocados na cavidade abdominal antes da laparorrafia.
8. O intestino delgado envolvido na compressa cirúrgica é tracionado com delicadeza, para permitir a lise das conexões avasculares da raiz do mesentério com o retroperitônio.
9. A raiz do mesentério, a aorta abdominal, e a veia cava infra-hepática, incluindo a veia renal esquerda, são completamente expostas pela manobra de Kocher.
10. Secção transversal da reflexão peritoneal da raiz do mesentério, distalmente à inserção da veia cólica média, previamente ligada, para exposição da veia mesentérica superior (VMS) e artéria mesentérica superior (AMS). O intestino está, agora, conectado ao doador somente pelo pedículo vascular.
11. Continuação da dissecação da raiz do mesentério lateralmente com ligadura dos ramos proximais da arcada vascular do jejuno próximo à margem mesentérica e em direção à artéria mesentérica superior. O primeiro ramo arterial jejunal pode ser ligado sem comprometimento do enxerto intestinal.

12. A dissecação da artéria mesentérica superior deve ser distal à origem do primeiro ramo jejunal, para evitar comprometimento da vasculatura pancreática. A preocupação mais importante desta dissecação é a de evitar lesão da artéria pancreático-duodenal inferior, que tem sua origem na artéria mesentérica superior proximal à saída da artéria cólica média. Esta é a única artéria mantida no enxerto pancreático para irrigar a cabeça do pâncreas.

13. Ligadura da artéria pancreático-duodenal superior, ramo terminal da artéria gastroduodenal, no processo de separação dos enxertos de fígado e de pâncreas e feita na cirurgia em *back table*. A perda da artéria pancreático-duodenal inferior resulta na desvascularização da cabeça e de parte do processo uncinado do pâncreas, impedindo o uso deste enxerto para transplante.

14. Exposição adicional das faces posteriores da VMS e da AMS não é necessária neste estágio. Esta manobra pode levar a isquemia desnecessária do intestino e do fígado e pode ser realizada, com maior segurança, na cirurgia de preparo do enxerto na cirurgia de separação do enxerto em *back table*.

15. A veia mesentérica inferior é ligada. Perfusão portal do fígado pela canulação da veia mesentérica inferior não é recomendada.

16. O colédoco é dissecado, ligado distalmente, e seccionado.

17. A vesícula biliar é incisada, a bile aspirada e o excesso de bile é retirado da vesícula e vias biliares por irrigação com solução salina, visando prevenir a autólise da mucosa dos ductos biliares.

18. Neste ponto, a dissecação está completa e consenso entre as várias equipes envolvidas na retirada de órgãos define o momento da heparinização sistêmica com 300 UI/kg, iv, seguida de clampagem da aorta e perfusão dos órgãos como se segue.

19. A aorta abdominal distal é ligada proximalmente à sua bifurcação, a parede anterior é incisada, e cânula de perfusão é inserida e mantida no seu lúmen por ligadura com fita cardíaca.

20. A cânula é conectada à bolsa contendo solução fria de perfusão de órgãos da Universidade de Wisconsin (UW) ou HTK por meio de equipo de infusão de grande calibre. O volume de perfusão transaórtica é, em média, de 2 a 3 litros de solução UW, ou de 3 a 4 litros de solução HTK para adultos. Pacientes doadores pediátricos são perfundidos com 50 a 100 ml/kg de peso corporal.

21. Na retirada de enxerto intestinal isolado, os cirurgiões responsáveis pela retirada do fígado podem querer fazer a perfusão porta e, neste caso, 1 a 2 litros de solução UW são perfundidos na veia porta.

22. Os órgãos abdominais são cobertos com gelo parcialmente derretido para

acelerar o processo de resfriamento dos enxertos.

23. Descompressão venosa dos órgãos abdominais é realizada por transecção da veia cava inferior intrapericárdica e o volume de solução a ser perfundido é guiado pela cor pálida dos órgãos perfundidos e pela cor clara do efluente, revelando eliminação satisfatória do componente sanguíneo do enxerto.

Hipertensão venosa esplâncnica e excesso de perfusão do intestino e pâncreas devem ser evitados para evitar lesão do enxerto causada pela perfusão.

O fato de o intestino não esfriar imediatamente durante a perfusão não deve ser motivo de preocupação. Sendo víscera oca, este órgão esfriará rapidamente quando imerso na solução de preservação para acondicionamento e transporte.

24. O coração e os pulmões são retirados pelas respectivas equipes cirúrgicas.

25. Os órgãos abdominais permanecem *in situ* até a perfusão ser completada. O jejuno é seccionado no ligamento de Treitz usando grampeador gastrointestinal linear cortante.

26. As artéria e veia mesentérica superiores são seccionadas distalmente ao coto da veia cólica média e proximalmente ao coto da artéria cólica média, respectivamente.

27. O conteúdo fecal não é removido, permanecendo no enxerto até sua revascularização no receptor.

28. O enxerto intestinal isolado é acondicionado em quatro sacos plásticos estéreis, formando quatro camadas de segurança e contendo um litro de solução de preservação UW com 150 mg de anfotericina B. O enxerto, circundado por gelo, é transportado em caixa térmica.

29. O bloco esplênico-pancreato-duodenal é mobilizado das conexões ao retroperitônio, permitindo a visualização da glândula adrenal e veia renal esquerdas, seguindo-se a retirada do fígado e do pâncreas que serão transplantados por outras equipes. Diferentemente do intestino, retirado separadamente, o fígado e o pâncreas são retirados em bloco e separados em cirurgia em *back table* realizada na sala cirúrgica do doador.

30. A artéria gástrica esquerda é ligada na pequena curvatura do estômago e dissecada em direção à junção esofagogástrica. A sua porção proximal é preservada para evitar lesão de artéria hepática esquerda acessória, se presente. O cateter nasogástrico é aspirado e parcialmente tracionado. O duodeno é seccionado com um grampeador gastrointestinal próximo ao piloro. A grande curvatura do estômago e vasos gástricos curtos são mobilizados próximos ao estômago para evitar lesões do baço e pâncreas.

31. O diafragma é seccionado para expor a aorta, cuidando-se de evitar lesão do esôfago. A aorta descendente é seccionada e a face lateral esquerda da aorta abdominal é exposta.

32. A veia renal esquerda é seccionada na sua confluência com a veia cava inferior

mantendo um *patch* de veia cava neste vaso.

33. A cânula aórtica é removida e a parede anterior da aorta infrarrenal é seccionada na linha média até visualização dos orifícios internos das artérias renais esquerda e direita. Deve-se ter o cuidado de não seccionar a aorta em posição muito próxima ao orifício de emergência da artéria mesentérica superior, mantendo, dessa forma *patch* de Carrel neste vaso. A linha de secção da aorta deve ser oblíqua em ambos os lados deste vaso, com finalidade de preservar, também, *patches* de aorta para as artérias renais esquerda e direita. O terceiro *patch* de Carrel, contendo os orifícios do tronco celíaco e artéria mesentérica superior, é criado na parede anterior da aorta.

34. A veia cava inferior é seccionada acima das veias renais.

35. A dissecação prossegue pela glândula adrenal direita e cúpula diafragmática direita, tendo-se o cuidado de deixar excesso de músculo diafragmático em volta da veia cava inferior supra-hepática.

36. O bloco composto de fígado, pâncreas, duodeno e baço é removido da cavidade abdominal.

37. Os enxertos renais são retirados de forma convencional.⁵⁶

38. As artérias e veias ilíacas do doador são removidas para serem usadas como condutos vasculares nos transplantes de pâncreas e de fígado.

39. Artérias carótidas e tronco braquiocefálico com *patches* de aorta, assim como, veias jugulares e veia braquiocefálica em continuidade com segmento de veia cava superior, até o nível de inserção da veia ázigos, são retirados para serem usados na revascularização do enxerto intestinal. Estes vasos não devem ser esqueletizados, e os tecidos moles que os envolvem devem ser preservados.

40. Artérias e veias são acondicionadas em recipiente estéril contendo cerca de 100 mL de solução de preservação fria contendo 25 mg de anfotericina B.

41. Linfonodos do doador são retirados para estudos imunológicos e de *cross-match*.

42. Síntese das paredes do tórax e da cavidade abdominal após recolocação do cólon na cavidade abdominal.

Enxerto fígado–intestino

Este tipo de enxerto composto contém fígado, pâncreas e intestino delgado.

Técnica de retirada do enxerto fígado–intestino

Preferencialmente, o enxerto é removido como enxerto multivisceral, descrito abaixo. O estômago do enxerto somente é removido na cirurgia em *back table*, no hospital do receptor depois que a equipe cirúrgica decida que o transplante concomitante do estômago não é necessário.

Se não houver consentimento para a doação do estômago, os ramos das artérias gástrica esquerda e direita, da artéria gastroepiplóica direita e os vasos gástricos curtos são ligados e o estômago é separado do restante do enxerto *in situ* no doador, após a perfusão.⁷⁹

Enxerto de intestino-pâncreas

Este tipo de enxerto composto contém pâncreas e intestino delgado.

A presença de artéria hepática direita acessória de adequado calibre ou de uma artéria hepática própria proveniente da artéria mesentérica superior, que pode ocorrer em 1 a 2% dos doadores, não contraindica o transplante dos enxertos hepático e pancreático em separado.¹¹³

Técnica de retirada do enxerto intestino-pâncreas

Preferencialmente, o enxerto é removido do doador como para enxerto multivisceral. A diferença é que o colédoco distal é dissecado, ligado distalmente e seccionado e a via biliar é irrigada. O enxerto hepático é separado do bloco intestino-pâncreas na cirurgia em *back table* realizada na mesma sala de cirurgia do doador (figura 5-5).

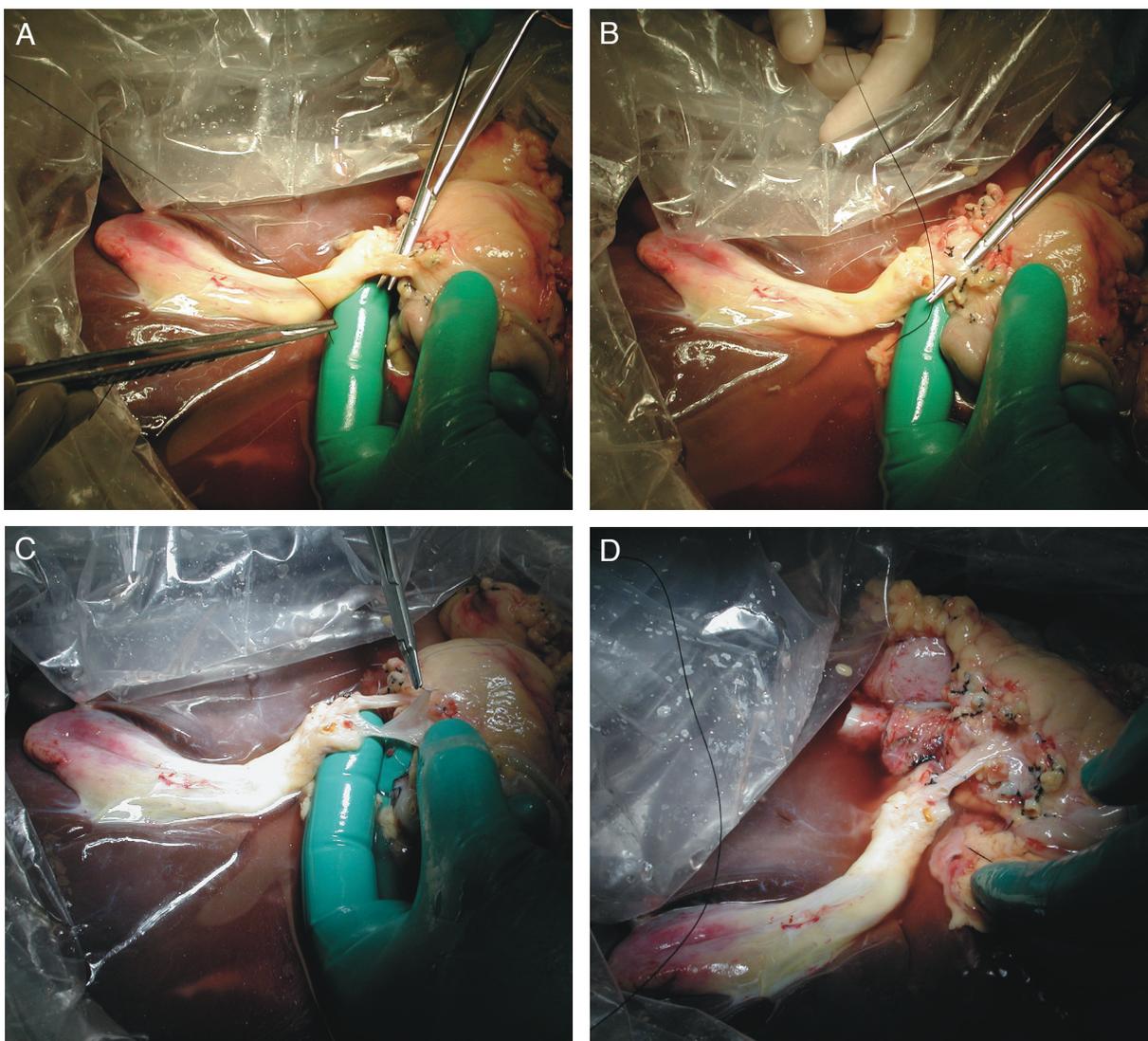


Figura 5-5 – Separação em *back table* de enxertos de fígado isolado e intestino-pâncreas. A- Colédoco distal. B- Artéria gastroduodenal. C- Veia porta. D- Artéria hepática comum.

1. A cirurgia de separação destes órgãos é iniciada no hilo hepático. A dissecação é iniciada no colédoco distal seccionado e avança medialmente. A artéria gastroduodenal é ligada distalmente e seccionada. A veia porta é identificada, dissecada e seccionada a um cm da borda superior do pâncreas. Após a secção da veia porta, o enxerto hepático é perfundido com 1 litro de solução UW, pela veia porta.

2. A artéria hepática direita acessória, se presente, é seccionada e anastomosada ao coto da artéria gastroduodenal do doador, durante a cirurgia em *back table* do enxerto hepático.

3. Quando presente, a artéria hepática direita comum proveniente da artéria mesentérica superior tem normalmente calibre de 6 a 8 mm e não constitui dificuldade para a revascularização do enxerto hepático. Este vaso, quando presente, é seccionado a cinco mm

da borda superior do pâncreas. O coto proximal localizado no enxerto intestino- pâncreas é fechado com uma sutura contínua de polipropileno 6-0.

4. Liberação da artéria hepática comum proveniente do tronco celíaco. Todos os ramos desta artéria para o pâncreas são ligados até próximo do tronco celíaco e seccionada a cinco mm da sua origem. O coto proximal localizado no enxerto intestino-pâncreas é fechado com sutura contínua de polipropileno 6-0 e o coto distal desta artéria é reparado com sutura de polipropileno 6-0 para ser usado no enxerto hepático.

5. A parede posterior da aorta abdominal é seccionada permitindo a identificação dos orifícios de origem do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior. O *patch* de Carrel envolvendo a origem destes dois vasos é confeccionado.

6. O restante das conexões retroperitoneais é desfeito.

7. Os enxertos hepático e intestino-pâncreas são acondicionados separadamente.

Enxerto multivisceral

Este tipo de enxerto composto contém fígado, estômago, pâncreas e intestino delgado.

Os princípios cirúrgicos da retirada de enxerto multivisceral são semelhantes aos da cirurgia de retirada de um enxerto de intestino isolado.

Técnica de retirada de enxerto multivisceral

1. Após a colectomia total, o bloco espleno-pancreático-duodenal é mobilizado das conexões ao retroperitônio, permitindo a visualização da glândula adrenal e veia renal esquerdas e da face lateral esquerda da aorta abdominal.

2. A presença de variações anatômicas das artérias hepáticas não altera o plano de retirada de enxerto multivisceral. As estruturas do hilo hepático são mantidas intactas.

3. O estômago é esvaziado por aspiração pelo cateter nasogástrico. Em seguida o cateter nasogástrico é parcialmente tracionado e deixado no esôfago. O esôfago abdominal é seccionado usando um grampeador gastrointestinal linear cortante.

4. Nenhuma dissecação é realizada na raiz do mesentério.

5. A clampagem da aorta proximal é realizada na aorta abdominal supracelíaca.

6. Os órgãos abdominais são perfundidos somente pela aorta com 2 a 3 litros de solução UW.

7. Perfusão porta não é realizada.

8. Após a perfusão, a cânula aórtica é removida e a parede anterior da aorta é

incisada como descrito na cirurgia do doador de enxerto intestinal isolado.

9. A aorta descendente é seccionada proximal à emergência da artéria subclávia esquerda e mantida em continuidade com a aorta abdominal incluindo as origens dos tronco celíaco e artéria mesentérica superior.

10. O bloco multivisceral é então, removido e acondicionado, como descrito, para transporte.

Enxerto multivisceral modificado

Esta modalidade de enxerto composto contém o estômago, pâncreas e intestino.

Os princípios cirúrgicos da retirada de enxerto multivisceral modificado são semelhantes aos da cirurgia de retirada de um enxerto multivisceral.

O ponto chave desta cirurgia é a preservação do suprimento sanguíneo axial dos órgãos do enxerto multivisceral modificado e do enxerto hepático.

Assim, a equipe de transplante de fígado deve estar de acordo em não obter o tronco celíaco em continuidade com a artéria hepática.

Técnica de retirada de enxerto multivisceral modificado

1. A presença de artéria hepática acessória esquerda proveniente da artéria gástrica esquerda contraindica a retirada de enxerto multivisceral modificado e de enxerto hepático de um mesmo doador, exceto se este vaso é de pequeno calibre e a equipe de transplante de fígado concordar em ligá-lo. A artéria gástrica esquerda é necessária para manutenção da perfusão arterial do enxerto gástrico, pois, a artéria gástrica direita é ligada.

2. A presença de artéria hepática direita acessória de calibre adequado ou de artéria hepática comum proveniente da artéria mesentérica superior não contraindica a utilização de ambos os enxertos à semelhança do que ocorre no enxerto intestino-pâncreas.

3. O enxerto é retirado do doador como um enxerto multivisceral e o fígado é separado em back table na mesma sala cirúrgica do doador.

4. Na cirurgia de separação dos enxertos, a veia porta e a artéria gastroduodenal são tratadas da mesma forma descrita para a separação dos enxertos de intestino-pâncreas.

5. Aqui, também, a artéria hepática comum é dissecada na borda superior do pâncreas, até cinco mm do tronco celíaco onde é seccionada.

6. O tronco celíaco e a artéria mesentérica superior são mantidos com o enxerto multivisceral modificado. Conexões de segmentos de músculo diafragmático ainda em

continuidade com o fígado são separadas da aorta abdominal completando a separação dos enxertos.

Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon.

A técnica cirúrgica para inclusão de segmento de cólon do doador com as diferentes modalidades de enxertos contendo o intestino difere somente pelo fato de a transecção distal do intestino ser realizada no cólon transversal médio ou na flexura esplênica do cólon, ao invés da secção ser realizada no íleo terminal.

O íleo terminal e a papila ileocecal são mantidos intactos.

A perfusão sanguínea arterial do cólon e drenagem venosa são mantidas pelas arcadas arterial e venosa dos vasos íleo-ceco-apêndice-cólicos e cólicos direitos. Os vasos cólicos médios são ligados e seccionados, como ocorre na cirurgia de retirada do enxerto de intestino isolado.

O lúmen do segmento colônico não é irrigado

Enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral

Reduções de enxertos intestinais isolados ou compostos são indicadas, principalmente, para a população pediátrica. No entanto, pode também ser necessária em paciente adulto com discrepância entre os pesos e estaturas do doador e receptor.

Técnica de retirada do enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral

1. A técnica de retirada dos enxertos é a mesma, mudando apenas a adição de tempo cirúrgico adicional ao final da cirurgia do receptor para que seja feita a redução intestinal do enxerto de intestino isolado ou composto após a reperfusão no receptor.

2. As reduções hepáticas de enxertos de fígado e intestino ou multivisceral são realizadas preferencialmente *in situ*, mas podem ser realizadas na cirurgia em *back table*.

3. A partição de um enxerto hepático *split liver* para ser transplantado em dois receptores aumenta a oferta de órgãos, beneficiando maior número de pacientes.

4. A redução de enxerto hepático em cirurgia de *back table* ou após a reperfusão pode ser a única opção para permitir a acomodação do enxerto na cavidade abdominal do receptor ou para o fechamento da parede abdominal.

5. A técnica cirúrgica de retirada do enxerto fígado-intestino reduzido não difere da técnica convencional para retirada de enxerto fígado-intestino.

6. A cirurgia de partição do enxerto hepático segue os mesmos princípios da

cirurgia descrita para partição *in situ* de enxerto hepático utilizada em doadores nos quais enxertos de intestino não estão sendo removidos para transplante. Após a cirurgia de partição do fígado, os órgãos são perfundidos com a solução de preservação UW e o fígado é removido em bloco com o pâncreas e intestino.¹¹⁴⁻¹¹⁷

7. Após a perfusão, a artéria hepática, o ramo da veia porta, o ducto hepático e a veia hepática direita ou esquerda são seccionados separando os dois enxertos hepáticos.

8. A cirurgia em *back table* do enxerto intestinal composto segue as mesmas etapas da cirurgia em *back table* de um enxerto fígado-intestino convencional. Os cotos da artéria hepática, do ramo da veia porta são fechados com suturas contínuas de polipropileno 6-0 (Prolene – Ethicon) e o coto do ducto hepático é fechado com sutura contínua de polidioxanona 5-0 (PDS II – Ethicon).

Enxerto de fígado-intestino ou multivisceral com rim *in situ*.

Técnica de retirada de enxerto de fígado-intestino ou multivisceral com rim *in situ*.

Enxertos de fígado-intestino ou enxerto multivisceral podem ser retirados e transplantados em bloco com o rim direito.

1. Nesta técnica de retirada de órgãos, nenhuma alteração da técnica cirúrgica pré-perfusão é necessária. A alteração da técnica cirúrgica ocorre na fase de remoção dos órgãos da cavidade abdominal após a perfusão.

2. Se os dois enxertos renais estão sendo retirados em bloco, toda a extensão da aorta descendente e da aorta abdominal é retirada.

3. A veia cava inferior é seccionada abaixo da inserção das veias renais.

4. Se somente o rim direito está sendo removido em bloco, a veia renal esquerda é seccionada na sua inserção na veia cava inferior mantendo *patch* de veia cava como usual. Em seguida, a artéria renal esquerda é seccionada na sua emergência da aorta, sem *patch*.

5. A veia cava inferior é seccionada 1,0 cm distal à inserção da veia renal direita, mantendo o enxerto renal direito em bloco com o enxerto intestinal composto.

6. Finalmente, o ureter direito é seccionado na sua inserção na bexiga urinária, mantendo adequada vascularização para esta estrutura, e o conjunto de órgãos é removido.

Enxerto intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante heterotópico

Por razões anatômicas, não é possível retirar, do doador, um enxerto de intestino isolado, ou multivisceral modificado em bloco com um enxerto de rim. Desta forma, se houver indicação de transplante concomitante de rim, a técnica cirúrgica de retirada do enxerto contendo intestino do doador não é alterada. Os rins são removidos separadamente, de acordo com a técnica estabelecida, após a retirada do enxerto intestinal do doador.

O enxerto renal é implantado nos vasos ilíacos do receptor após a reperfusão do enxerto intestinal.

5.2.9 Aspectos técnicos da cirurgia de preparo do enxerto em *back table*

A cirurgia em *back table* deve ser realizada em sala adjacente à sala de cirurgia do receptor para facilitar a comunicação entre as equipes de cirurgiões do receptor e do *back table* e para evitar a contaminação biológica do enxerto ou dos condutos vasculares, retirados do doador, com sangue ou secreções do receptor. A cirurgia de transplante de enxertos contendo intestino normalmente não segue estratégia cirúrgica padronizada como a descrita, por exemplo, para os transplantes convencionais de fígado e rim. O processo cirúrgico é dinâmico e caracterizado por modificações constantes das estratégias intraoperatórias, o que torna imperativa a comunicação frequente entre as equipes cirúrgicas do receptor e de *back table*.

O tipo de enxerto a ser implantado pode ser diferente do proposto inicialmente e esta decisão é influenciada pelo comportamento metabólico e hemodinâmico do receptor durante a fase inicial da cirurgia e pelo grau de hipertensão porta.

A cirurgia do receptor pode ser interrompida por instabilidade hemodinâmica intratável, por deterioração metabólica grave secundária a reserva hepática comprometida, ou por achado per-operatório de doença maligna. Nesse caso, se ainda não houver ocorrido contato entre o enxerto e produtos biológicos do receptor, os órgãos em bloco ou isolados podem ser redirecionados para outros receptores.

Esta conduta permite a otimização da utilização dos enxertos. Por isso, frequentemente, mais de um candidato para receber enxerto combinado ou diferentes enxertos isolados são admitidos no hospital, ao mesmo tempo. Caso haja necessidade de mudança de estratégia os órgãos podem ser separados em *back table*.

As técnicas de preparo das vísceras ocas e de reconstrução vascular do enxerto em *back table* são dependentes dos achados intraoperatórios do trato gastrointestinal do receptor. Torna-se necessário analisar as características dos vasos arteriais, (aorta abdominal infrarrenal, aorta abdominal supraceliaca, artérias ilíacas), que servirão como origem do fluxo arterial para

o enxerto, do sistema venoso mesentérico-esplênico-portal e da veia cava inferior, vasos nos quais drenagem venosa do enxerto será feita.

Dois litros de gelo estéril e um litro de solução de Ringer lactato fria são usados na cirurgia em *back table*. Um litro é usado para manter a solução de Ringer lactato fria e o outro litro é adicionado ao gelo dos sacos plásticos que envolvem o enxerto intestinal.

A figura 5-6 ilustra a *back table* e enxerto multivisceral a ser preparado.

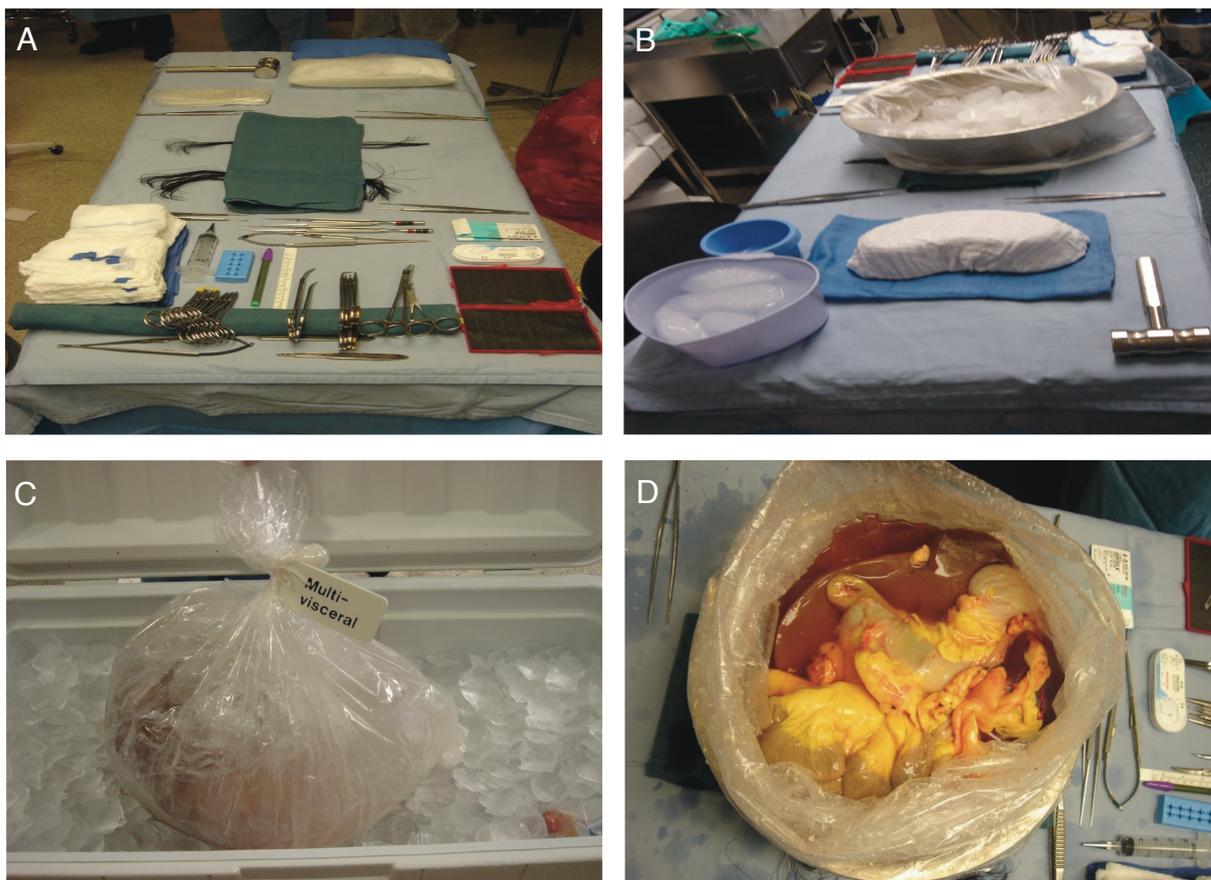


Figura 5-6 – Preparo para realização da cirurgia do enxerto em *back table*. A- Mesa cirúrgica *back table*. B- Cuba rim envolta em compressa cirúrgica usada como suporte no preparo dos condutos arterial e venoso e solução de Ringer a 4°C para testes de vazamento dos condutos vasculares. C- Enxerto acondicionado em quatro sacos plásticos envoltos por gelo. D- Enxerto trazido para a mesa de *back table*.

Enxerto de intestino isolado

1. A primeira etapa desta cirurgia consiste em preparação dos enxertos arterial e venoso que serão utilizados como condutos vasculares durante a cirurgia de implante no receptor. Não raramente, o cirurgião do receptor já completou a dissecação preparatória para anastomoses dos condutos vasculares quando a equipe de cirurgia do doador retorna ao hospital de origem.

2. A artéria ilíaca ou a artéria carótida são as artérias normalmente utilizadas como

condutos arteriais.

3. Pequenos ramos arteriais são ligados com seda 4-0 ou suturados com polipropileno 6-0. Os cotos das artérias ilíaca interna ou da artéria subclávia direita são fechados com sutura contínua de polipropileno 6-0. Os vasos são testados com solução de Ringer lactato fria para identificar qualquer vazamento que, se existir, é prontamente corrigido (Figura 5-7-A).

4. A veia ilíaca ou a veia braquiocefálica em continuidade com segmento de veia cava superior até o nível da inserção da veia ázigos são normalmente utilizadas. Dissecção mínima é realizada, mantendo a adventícia com preservação do *vasa vasorum* (Figura 5-7-B).

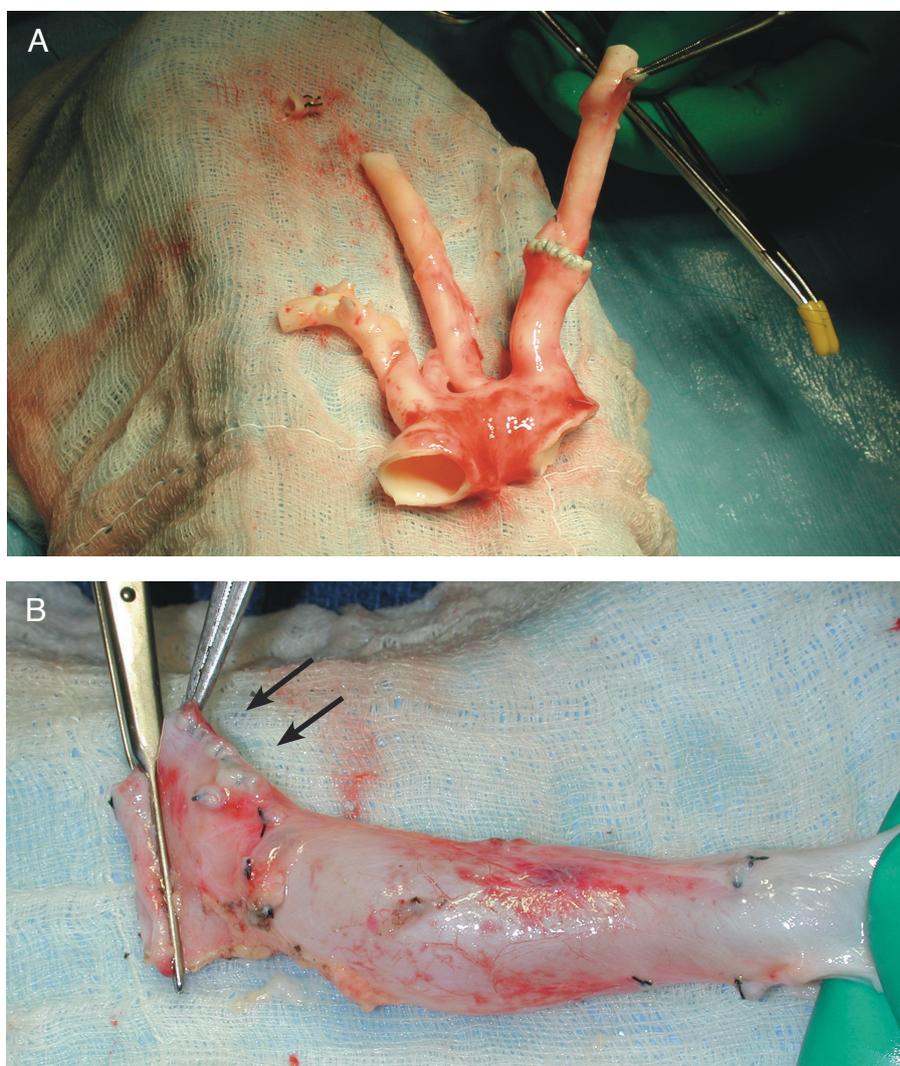


Figura 5-7 - Cirurgia em *back table* de preparo de condutos vasculares. A- Enxerto arterial consistindo de segmentos da crossa da aorta, tronco braquiocefálico, artérias carótida e subclávia esquerdas. Notar fechamento do coto da artéria subclávia direita com sutura contínua. B- Enxerto venoso consistindo de segmentos de veias inominada, tronco braquiocefálico e veia cava superior. Notar fechamento do coto do tronco braquiocefálico com sutura contínua (setas).

5. Ligadura ou sutura das tributárias venosas com seda 4-0 com polipropileno 6-0. Os cotos das veias ilíaca interna e braquiocefálica direita são fechados com sutura contínua de polipropileno 6-0. Os vasos são testados com solução de Ringer lactato fria para identificar qualquer vazamento que é prontamente corrigido.
6. Preparação do enxerto intestinal. A cirurgia é limitada à raiz do mesentério, onde os cotos da veia e da artéria mesentérica superior são identificados e liberados de aderências posteriores aos tecidos frouxos da raiz do mesentério. Se necessário vasos tributários venosos ou ramos arteriais de pequeno calibre são ligados para permitir a obtenção de cotos mais longos desses vasos.
7. A cirurgia em *back table* do intestino isolado é finalizada com revisão dos tecidos da raiz do mesentério e ligadura dos possíveis vasos linfáticos.
8. Teste de vazamento dos cotos dos vasos mesentéricos pode ser realizado usando a solução de preservação na qual o intestino está acondicionado. A solução de Ringer lactato não deve ser usada, para evitar diluição da solução de preservação.
9. O intestino pode então ser transferido para o campo cirúrgico ou retornar para a caixa térmica até o momento do implante (Figura 5-8).

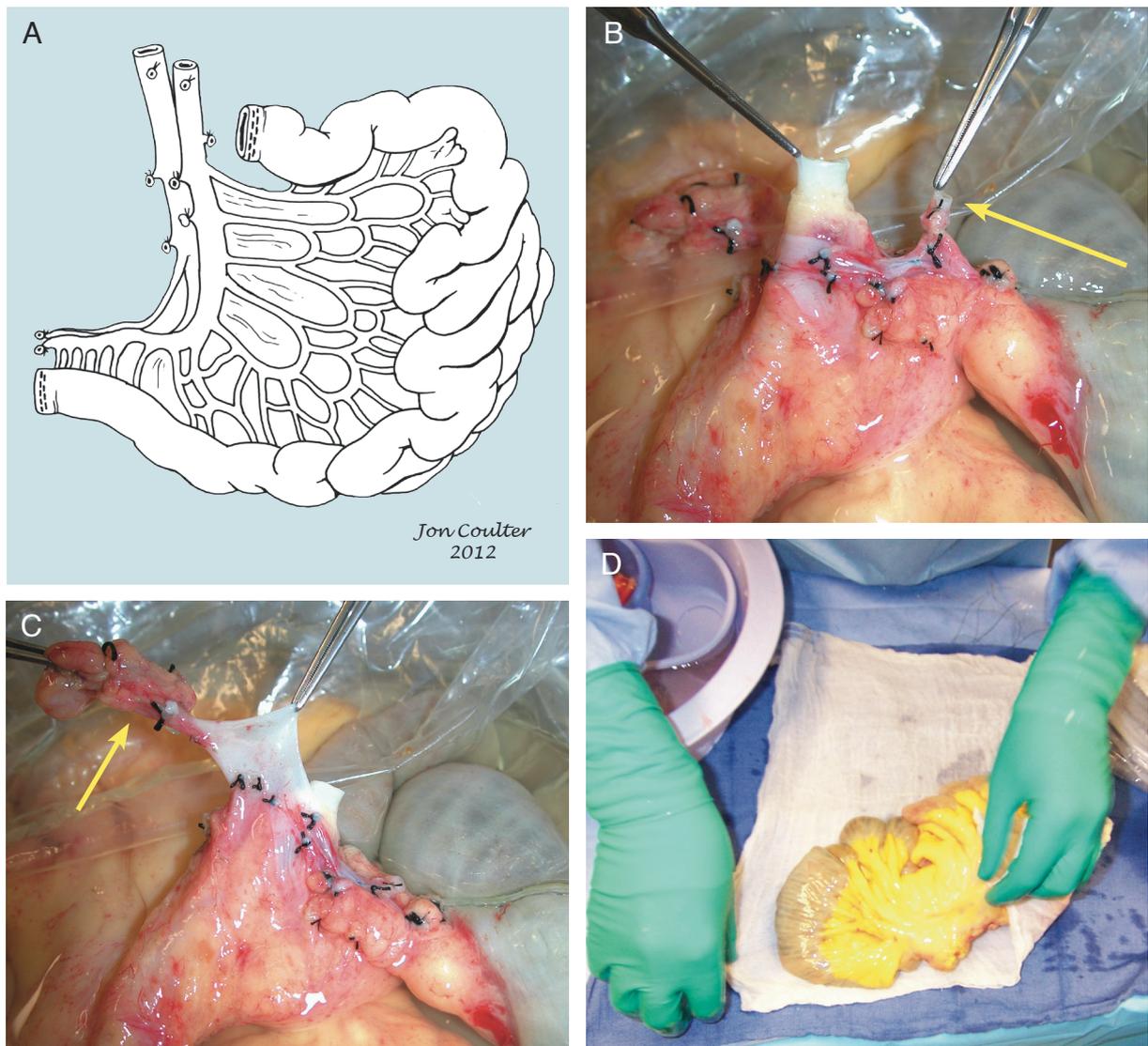


Figura 5-8 – Enxerto de intestino isolado. A- Ilustração mostrando o nível de transecção dos vasos mesentéricos superiores cranial à inserção da veia e à emergência da artéria cólicas médias. O primeiro ramo arterial jejunal está ligado. B- Primeiro ramo arterial jejunal ligado (seta) e coto da artéria mesentérica com a extensão usualmente obtida neste enxerto. C- Coto da veia cólica (seta) média conectado à veia mesentérica superior usado como referência para o nível de secção desta veia. D- Enxerto preparado para implante.

Enxerto de fígado-intestino

Este enxerto é normalmente retirado do doador como enxerto multivisceral.

O *back table* do enxerto de fígado e a reconstrução arterial seguem as mesmas etapas do *back table* do enxerto multivisceral descrito abaixo.

Esplenectomia é seguida de gastrectomia total do enxerto.

A gastrectomia é realizada por meio da ligadura da reflexão peritoneal entre o estômago e face anterior do pâncreas, ligadura dos vasos gastroepilóicos direitos, ligadura dos ramos da artéria gástrica esquerda ao longo da pequena curvatura do estômago e ligadura da artéria

gástrica direita. O duodeno é seccionado com grampeador gastrointestinal. A linha de transecção do coto duodenal é reforçada com suturas seromusculares de seda 4-0 em pontos separados.

A Figura 5-9 ilustra o enxerto fígado-intestino.

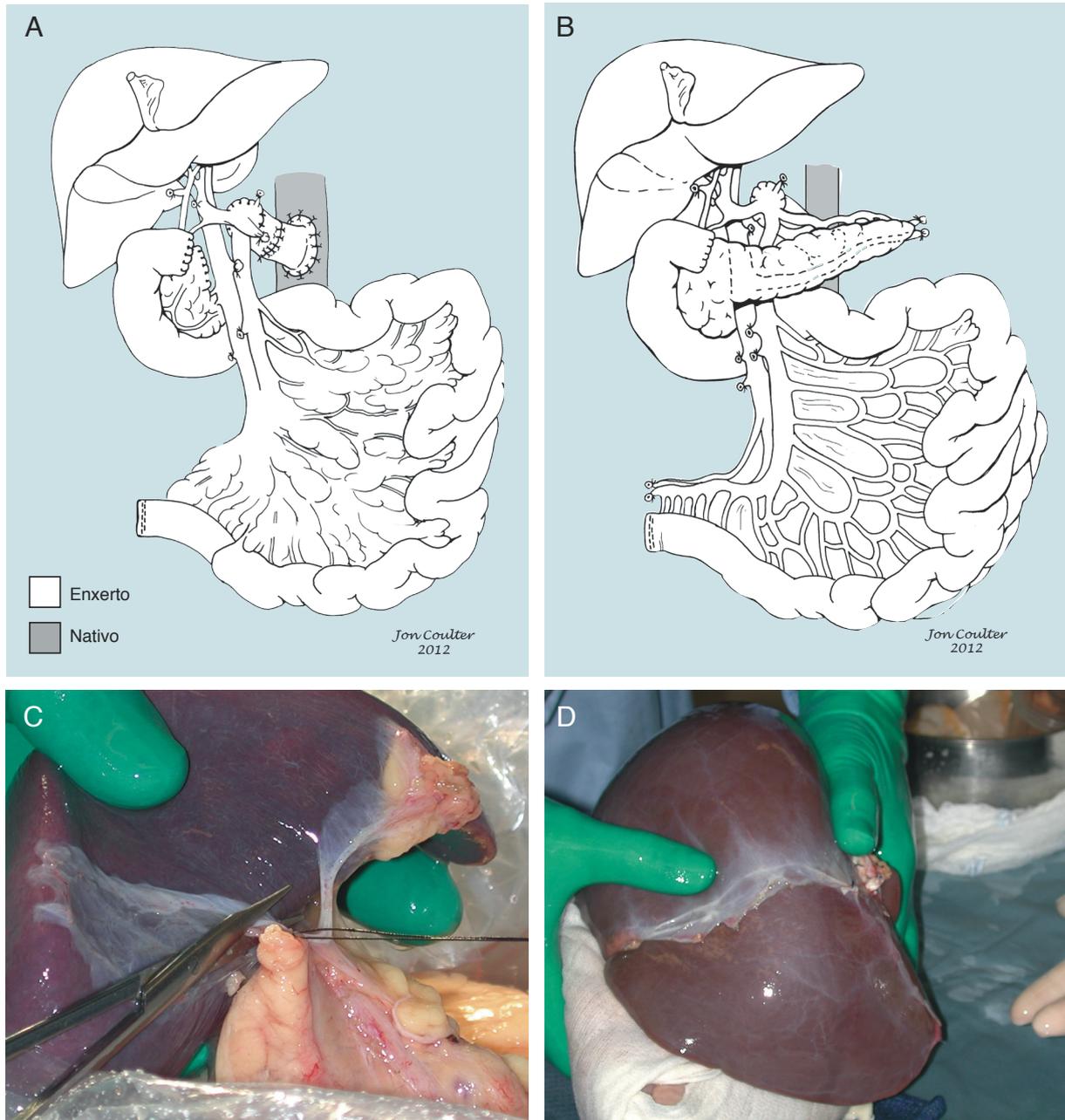


Figura 5-9 - Ilustração de enxerto fígado-intestino. A*- Ilustração de enxerto fígado-intestino com redução do componente pancreático por meio de pancreatectomia corpo-caudal. Esta técnica foi utilizada na Universidade de Pittsburgh durante o ano de 1999. Notar a preservação das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. B**- Desenho esquemático mostrando o enxerto com preservação de todo o pâncreas e das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. Esta técnica é utilizada na Universidade de Pittsburgh desde o ano 2000. A preservação do bloco pancreato-duodenal reduz a complexidade da cirurgia, evitando a necessidade de realização de anastomose biliodigestiva e suas possíveis complicações. C- Detalhe da esplenectomia com ligadura dos vasos junto ao baço para evitar lesão de tecido pancreático. D- Modo de acondicionamento do enxerto imediatamente antes da transferência para o campo cirúrgico. *Modificado de Abu-Elmagd et al.,⁶⁹ com permissão.**Modificado de Bueno et al.,¹²² com permissão.

Enxerto de intestino-pâncreas

A primeira etapa desta cirurgia consiste da preparação dos enxertos arterial e venoso que serão utilizados como condutos vasculares, na reconstrução em *back table* e na cirurgia de implante no receptor, conforme já discutido.

Este enxerto normalmente é retirado em bloco com o estômago. Na cirurgia em *back table*, é realizada a esplenectomia, seguida de gastrectomia. A linha de transecção do coto de duodenal após o piloro é reforçada com suturas seromusculares de seda 4-0 em pontos separados (Figura 5-10).

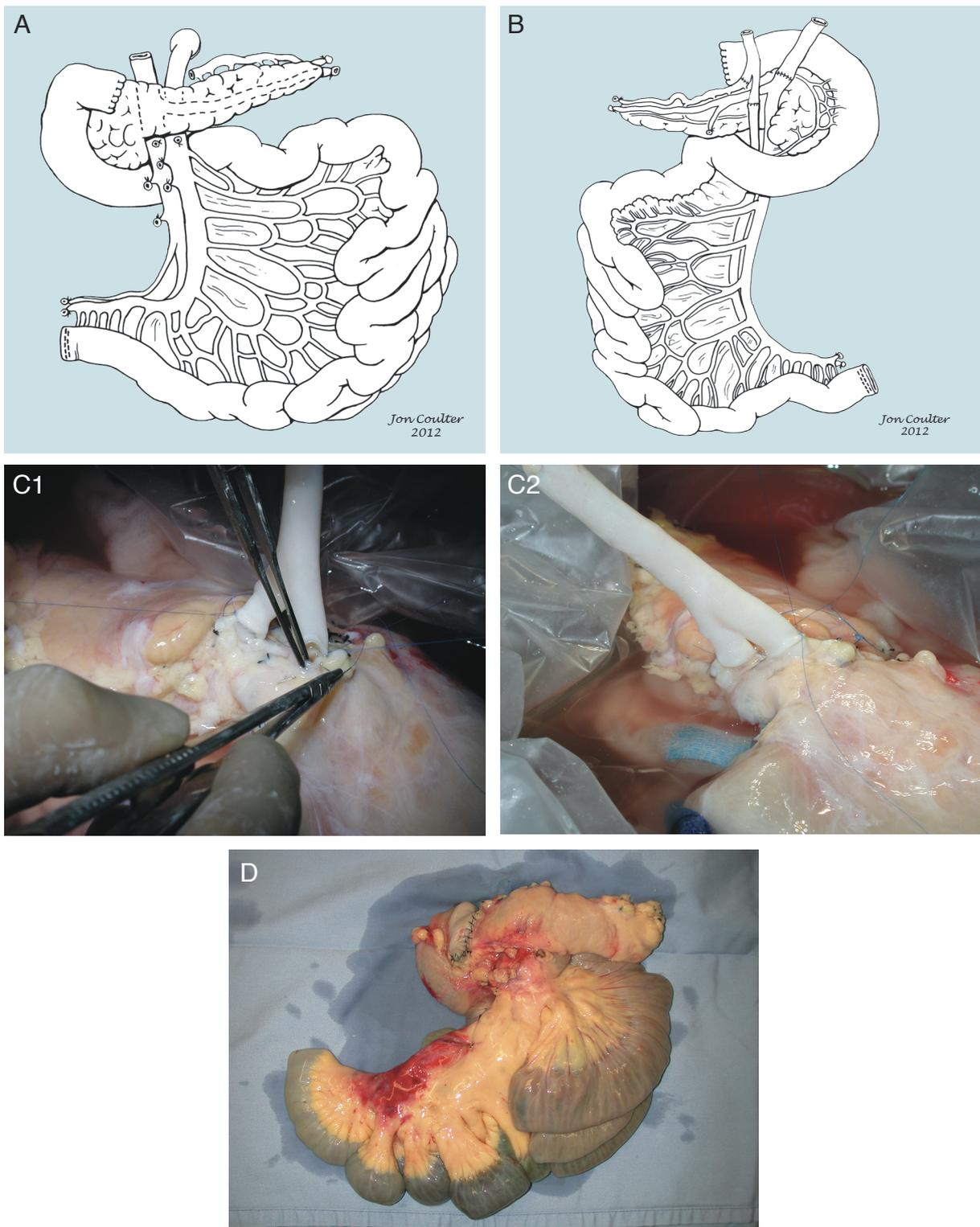


Figura 5-10 - Ilustração de enxerto de intestino e pâncreas. A*- Vista anterior mostrando os cotos da veia porta e das artérias mesentérica superior e esplênica, assim como, os cotos ligados dos vasos cólicos médios. O coto do colédoco distal ligado não é mostrado. B*- Vista posterior mostrando a reconstrução arterial por meio de enxerto bifurcado de artérias ilíacas anastomosadas à artéria esplênica e à artéria mesentérica superior. A drenagem venosa é feita por meio de enxerto de veia ilíaca comum anastomosada à veia porta. C- Reconstrução arterial em *back table* com enxerto vascular bifurcado. D- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*. Notar o fechamento do coto duodenal. *Modificado de Abu-Elmagd K et al.;⁶⁹ com permissão.

A reconstrução arterial em *back table* segue a mesma técnica descrita abaixo para os transplantes multiviscerais.

Nos raros casos em que o tronco celíaco não é mantido com o enxerto intestino-pâncreas, a reconstrução arterial segue a mesma técnica da reconstrução arterial de um enxerto de pâncreas isolado.

Nos enxertos com artéria hepática comum proveniente da artéria mesentérica superior, o coto desta artéria é fechado com sutura contínua de polipropileno 6-0.

O coto de veia porta é liberado do tecido frouxo ao seu redor obtendo um comprimento adequado para anastomose no receptor.

Enxerto multivisceral

O enxerto multivisceral é ilustrado na figura 5-11.

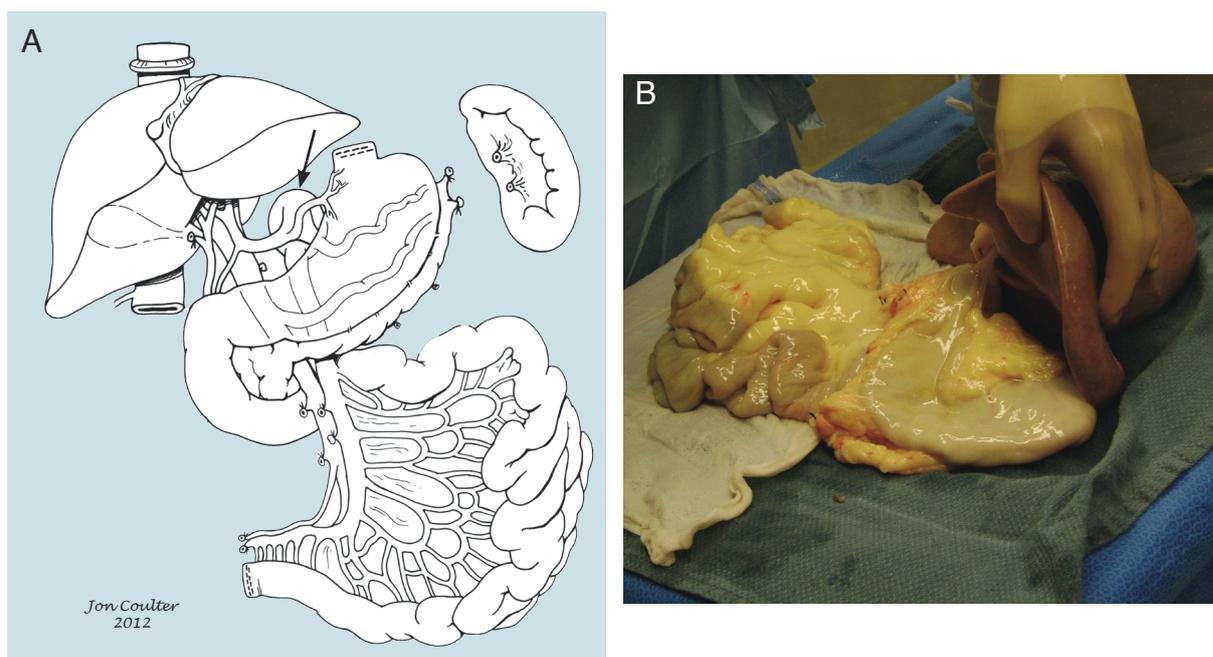


Figura 5-11 – Enxerto multivisceral. A* - Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar preservação de coto de esôfago abdominal, do estômago, da totalidade do pâncreas e das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino. O *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior está indicado pela seta. O bazo é removido. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*. * Modificado de Todo et al.,¹²⁰ com permissão.

1. As artérias e veias ilíacas também são retiradas do doador e são acondicionadas em recipientes distintos. Como estes vasos não são utilizados no transplante multivisceral, eles são mantidos no bloco cirúrgico, a 4°C, por até 14 dias, em refrigerador específico para enxertos vasculares. Estes vasos podem ser utilizados em cirurgias de transplante de fígado, de pâncreas

ou de rim em outros receptores.

2. A primeira etapa desta cirurgia consiste no preparo do enxerto arterial de aorta descendente a ser utilizado na cirurgia em *back table* e no receptor. Na preparação da aorta torácica descendente o mesmo princípio de dissecação mínima é empregado para evitar comprometimento do *vasa vasorum*. Este vaso é preparado desde a emergência da artéria subclávia esquerda até cerca de dois centímetros proximais à emergência do tronco celíaco. Somente o excesso dos tecidos frouxos é retirado, com o cuidado de não atingir a adventícia. Os ramos bronquiais, esofagianos e lombares são ligados. A artéria é testada com solução de Ringer lactato fria para identificar qualquer vazamento que é prontamente corrigido com ligadura de seda 4-0 ou com sutura usando polipropileno 6-0. O conduto de aorta descendente é seccionado ao meio. Metade é usada pelo cirurgião do receptor para ser anastomosado à aorta abdominal infra-renal ou supracelíaca como enxertos de extensão, e a outra metade é utilizada na cirurgia em *back table* para reconstrução arterial do enxerto (Figura 5-12).

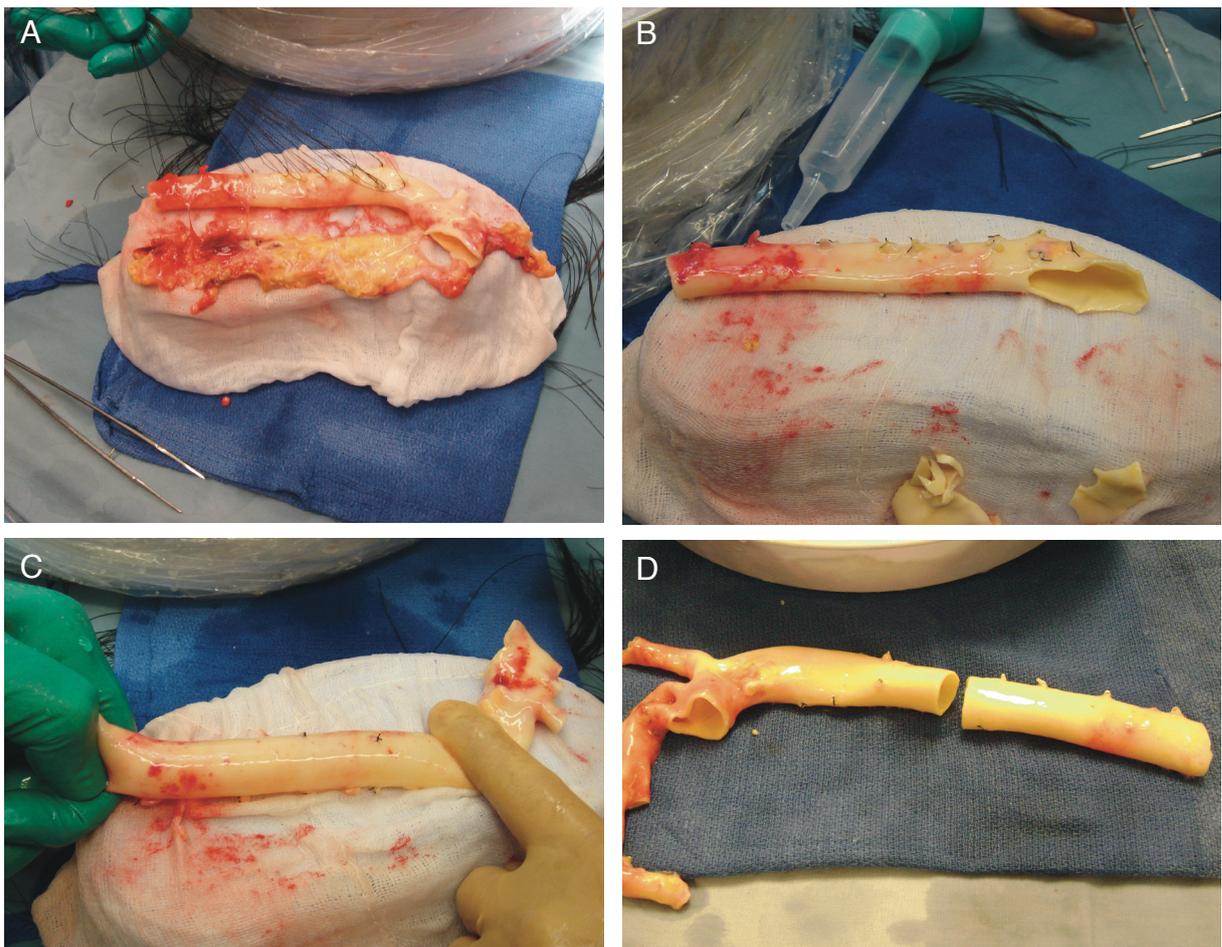


Figura 5-12 – Aspecto do preparo do enxerto arterial de aorta descendente. A- Dissecção dos tecidos peri-aórticos e ligaduras dos ramos arteriais. B- Enxerto preparado. C- Teste de vazamento. D- Bipartição do enxerto. Normalmente o segmento proximal é utilizado na reconstrução em *back table* e o distal anastomosado à aorta do receptor.

3. A segunda etapa desta cirurgia consiste na realização de esplenectomia. Os vasos gástricos curtos são ligados separadamente com atenção para não envolver tecidos da parede do estômago. Os vasos do hilo esplênico são ligados junto ao parênquima do baço evitando lesar tecido da cauda do pâncreas e seus ductos.
4. A reflexão peritoneal entre o estômago e a face anterior do pâncreas é ligada e seccionada.
5. O esôfago abdominal é seccionado com grampeador e a linha de transecção é reforçada com pontos separados seromusculares de seda 4-0.
6. O aspecto lateral direito do segmento de aorta abdominal é separado das conexões à veia cava inferior e ao fígado.
7. A cirurgia de preparo do enxerto de fígado se resume ao preparo da veia cava inferior infra-hepática, retro-hepática e supra-hepática e segue a mesma técnica descrita para o *back table* de um enxerto de fígado convencional.
8. A reconstrução arterial em *back table* consiste na anastomose do segmento de aorta descendente ao *patch* de Carrel comum de aorta abdominal em torno das origens do tronco celíaco e artéria mesentérica superior com sutura contínua de polipropileno 5-0. A orientação caudal ou cefálica do conduto arterial anastomosado em *back table* ao *patch* de Carrel é ditada pela posição do conduto arterial anastomosado no receptor, se infrarenal ou supracelíaco (Figura 5-13 A).
9. Quando os enxertos renais são retirados sem *patch* de aorta nas artérias renais, a extremidade proximal ou distal da aorta abdominal é fechada com sutura contínua e não há necessidade de anastomose de conduto arterial em *back table*.
10. A extremidade da aorta a ser fechada, proximal ou distal, depende da posição da anastomose na aorta abdominal do receptor, qual seja, infrarenal ou supracelíaca. Esta mesma técnica pode ser usada nos enxertos multivisceral modificado e fígado- intestino (Figura 5-13 B).

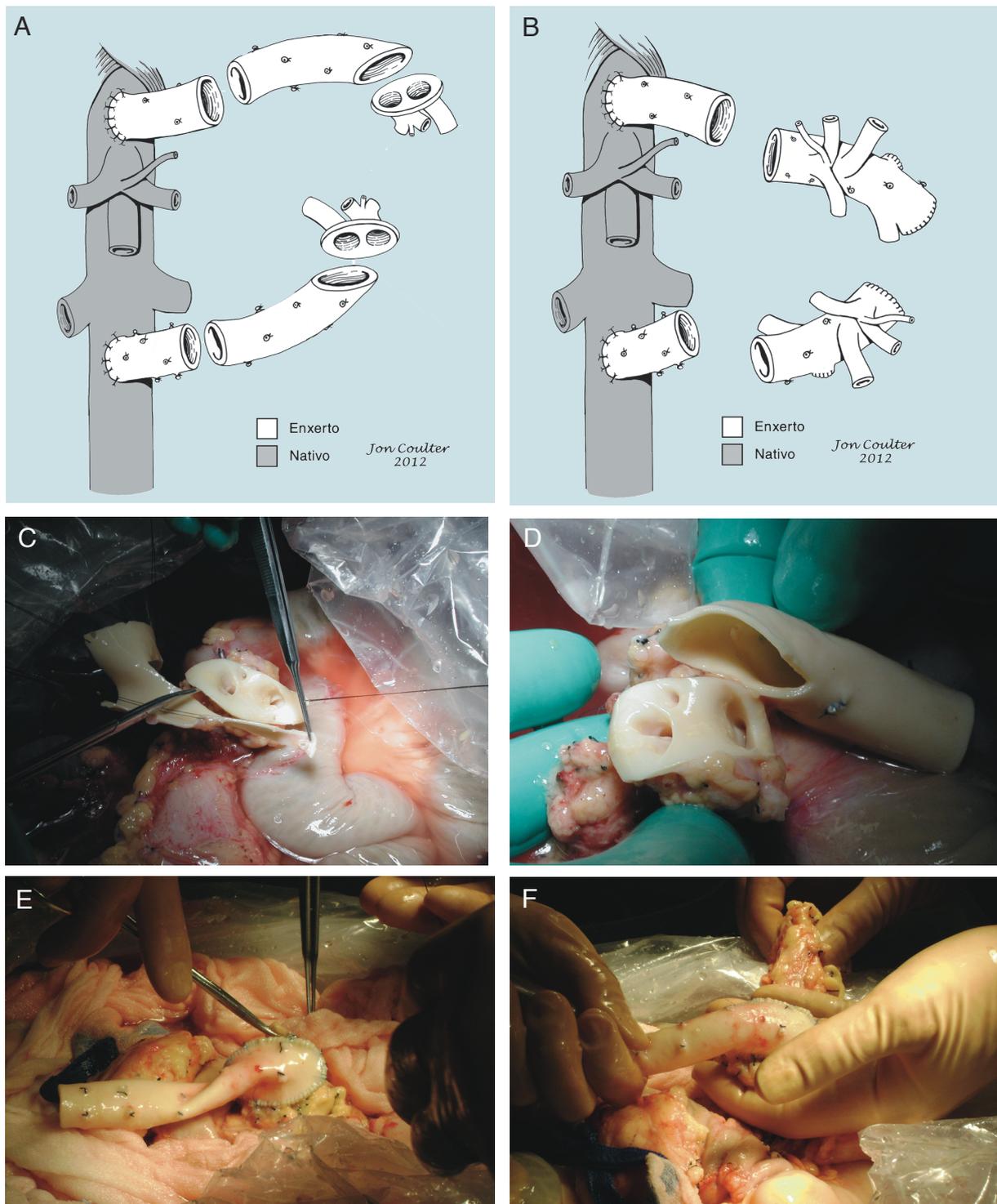


Figura 5-13 – Reconstrução arterial utilizada nos enxertos fígado-intestino, multivisceral e multivisceral modificado, utilizando *patch* de Carrel. A- Ilustração de *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior. Notar as opções de anastomose do conduto em posições supra-celíaca ou infrarrenal na aorta do receptor. A posição do conduto proximal define a orientação do conduto distal utilizado na reconstrução em *back table*. Os condutos proximal e distal são anastomosados à aorta e ao *patch* de Carrel, respectivamente, antes da transferência do enxerto da *back table* para o receptor. B- Alternativa de reconstrução arterial quando os enxertos renais são transplantados em bloco ou retirados sem manutenção de patches nas artérias renais. Esta variação da técnica de reconstrução arterial evita a necessidade de anastomose em *back table* usando *patch* de Carrel. As extremidades proximal ou distal da aorta são fechadas com sutura contínua. C- Confeção do *patch* de Carrel. D- Aposição do *patch* de Carrel ao conduto arterial. E- Reconstrução arterial em *back table* terminada. F- Teste de vazamento da reconstrução arterial.

11. A reconstrução arterial também pode ser realizada com anastomose de um enxerto bifurcado de artéria ilíaca anastomosado ao tronco celíaco e artéria mesentérica superior do enxerto.

12. A região anatômica dos plexos ganglionares celíaco e entérico é preservada para reduzir dismotilidade gastrointestinal pós-operatória.^{84,125} Nenhuma tentativa de visualizar as origens do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior é realizada, evitando o comprometimento do *vasa vasorum* e dos plexos nervosos.

Enxerto multivisceral modificado

O enxerto multivisceral modificado é ilustrado na figura 5-14.

Este enxerto é retirado como enxerto multivisceral. O fígado é separado em cirurgia em *back table* para ser transplantado em outro receptor.

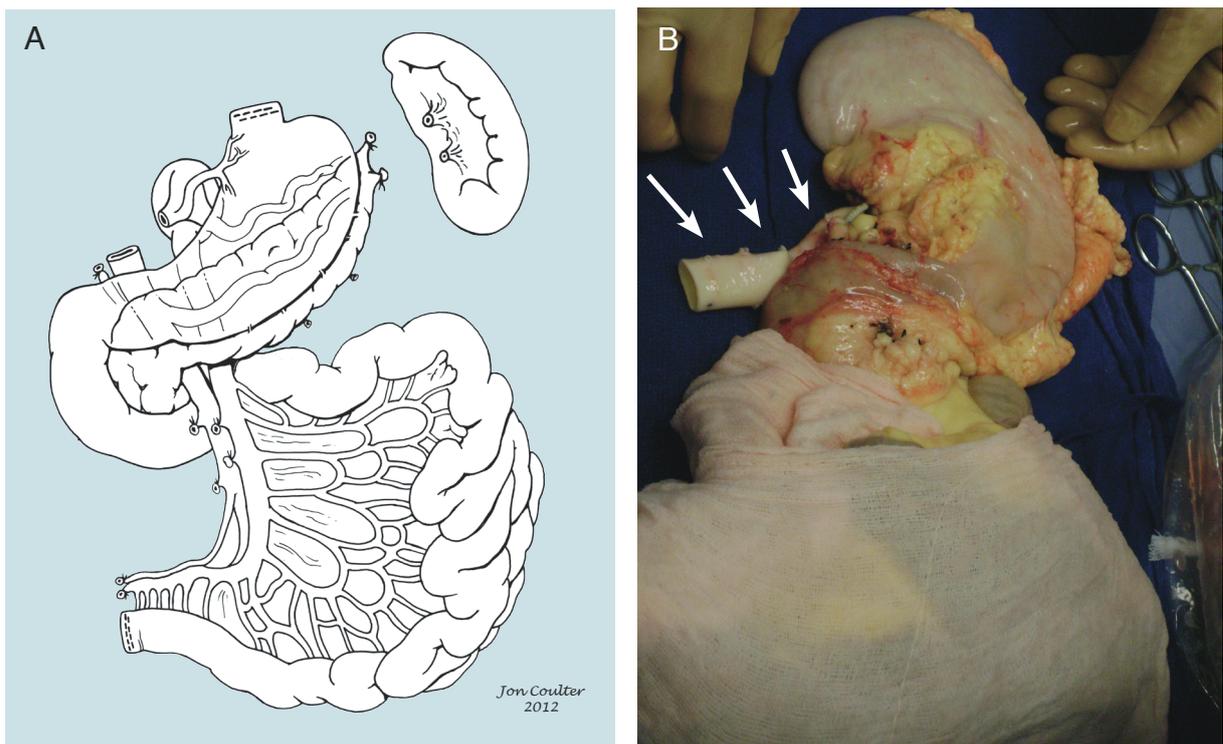


Figura 5-14 – Enxerto multivisceral modificado. A*- Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar preservação de segmento de esôfago abdominal, do estômago, da totalidade do pâncreas, de segmento de veia porta em continuidade com o intestino. Os cotos da artéria hepática comum, colédoco distal ligado e o *patch* de Carrel comum para o tronco celíaco e artéria mesentérica superior. O baço é removido. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*, mostrando o conduto arterial anastomosado ao *patch* de Carrel (seta), o estômago com o bloco duodenopancreático e o intestino envolto em compressa cirúrgica. * Modificado de Abu-Elmagd et al.⁶⁹ com permissão.

1. Após o preparo do conduto de aorta torácica, o enxerto de veia ilíaca ou de veias braquiocefálicas é preparado.
2. Esplenectomia é realizada e, em seguida, a linha de transecção do esôfago abdominal é reforçada com sutura seromuscular interrompida de seda 4-0.
3. A técnica de reconstrução arterial segue o mesmo princípio da reconstrução arterial do enxerto multivisceral mantendo atenção à orientação do conduto arterial antes da anastomose ao *patch* de Carrel.
4. Nos enxertos com artéria hepática comum proveniente da artéria mesentérica superior, o coto desta artéria é fechado com sutura contínua de polipropileno 6-0.
5. O coto de veia porta é liberado do tecido frouxo ao seu redor obtendo um comprimento adequado para anastomose no receptor.

Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon

A figura 5-15 ilustra o enxerto de intestino combinado com segmento de cólon.

A presença de enxerto de cólon em combinação com qualquer modalidade de enxerto de intestino, não altera a técnica cirúrgica em *back table*.

Nenhuma tentativa de preparar o cólon é realizada em *back table*.

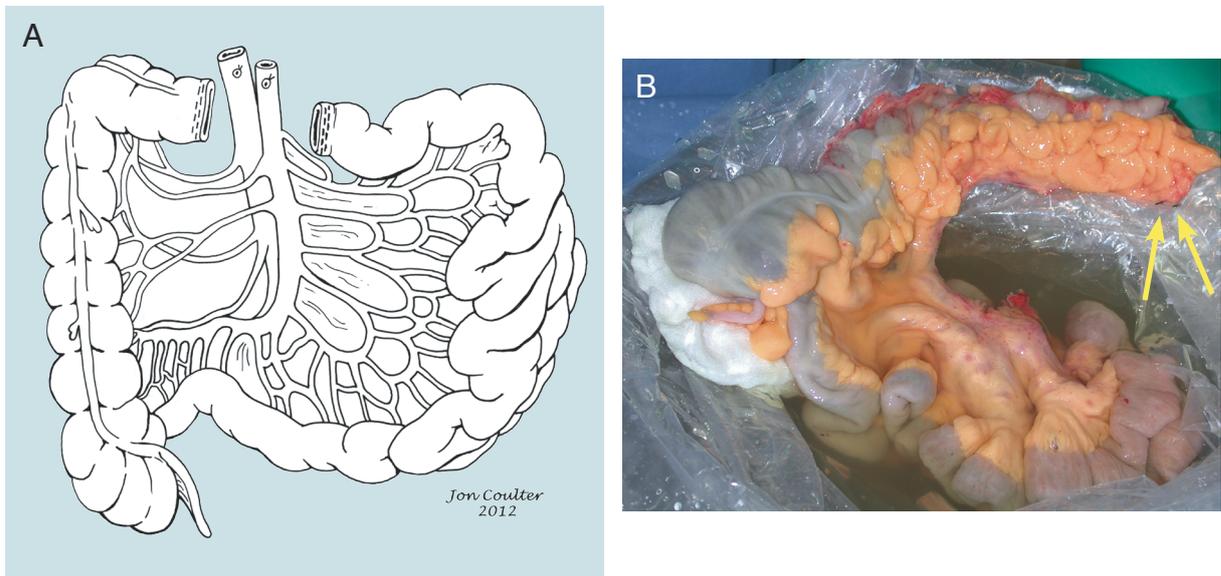


Figura 5-15 – Enxerto de intestino combinado com segmento de cólon. A- Ilustração mostrando os componentes do enxerto. Notar a preservação do cólon em continuidade com o íleo terminal preservando a papila ileocecal. B- Aspecto do enxerto após cirurgia em *back table*. Notar as ligaduras dos vasos cólicos médios (setas).

Enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral

A intenção de reduzir o comprimento do segmento intestinal de qualquer modalidade de enxerto de intestino não altera a cirurgia em *back table*, já que a redução é realizada no receptor após a reperusão.

A redução do fígado de um enxerto de fígado-intestino ou de enxerto multivisceral é realizada *in situ* no doador ou em cirurgia em *back table*. A redução do fígado é obtida por meio de cirurgia de partição (*split liver*) com a utilização dos enxertos de fígado em dois receptores ou por meio de redução de volume beneficiando somente o receptor do enxerto multivisceral ou fígado-intestino.

Na cirurgia em *back table*, os cotos do ramo da veia porta, da artéria hepática, e do duto biliar são fechados com suturas contínuas de polipropileno 6-0 e polidioxanona 5-0 respectivamente.

A técnica de reconstrução arterial segue o mesmo princípio da reconstrução arterial do enxerto multivisceral.

A Figura 5-16 ilustra enxerto fígado-intestino com redução do componente hepático.

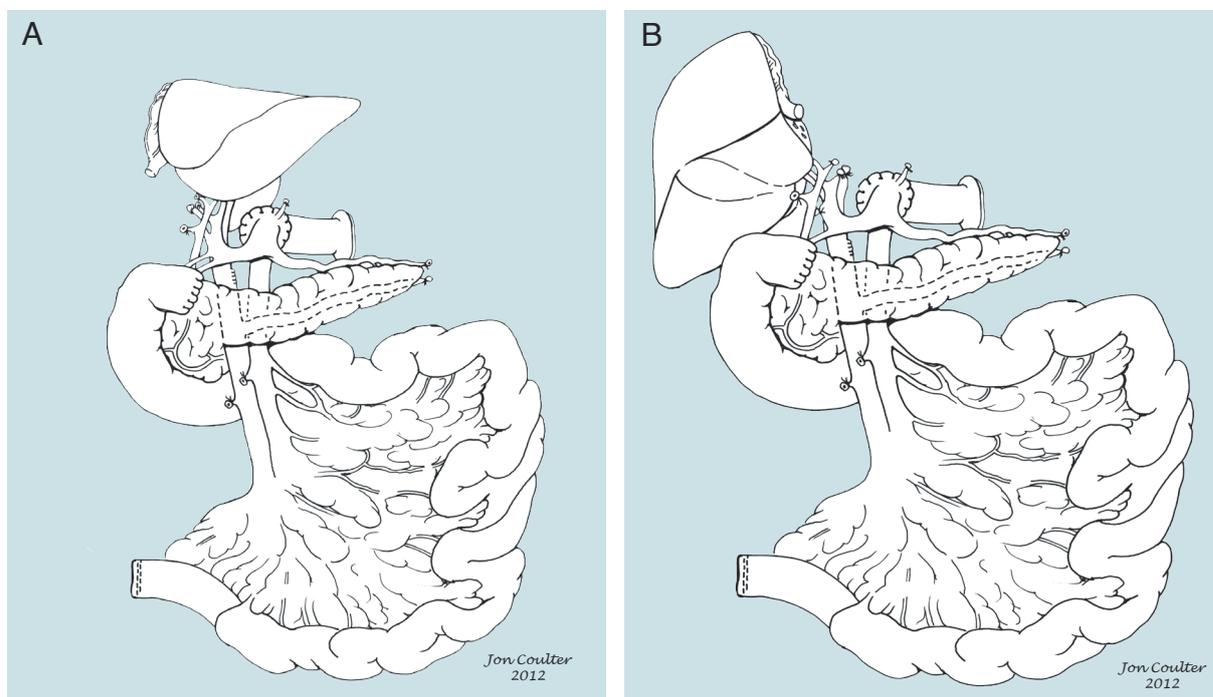


Figura 5-16 - Ilustração de enxerto fígado-intestino com redução do componente hepático. A- Por meio de trisegmentectomia direita. B- Por meio de lobectomia esquerda. Note a preservação de todo o pâncreas do doador, a preservação das estruturas vasculares e biliar em continuidade com o intestino, e os cotos da artéria hepática, veia porta e duto hepático. Modificado de Bueno et al.¹²² com permissão.

Enxerto de fígado-intestino ou multivisceral com rim *in situ*

As cirurgias em *back table* de enxerto de fígado-intestino ou de enxerto multivisceral em bloco com o rim direito (Figura 5-17) observam as mesmas etapas das cirurgias em *back table* correspondentes, sem o rim.

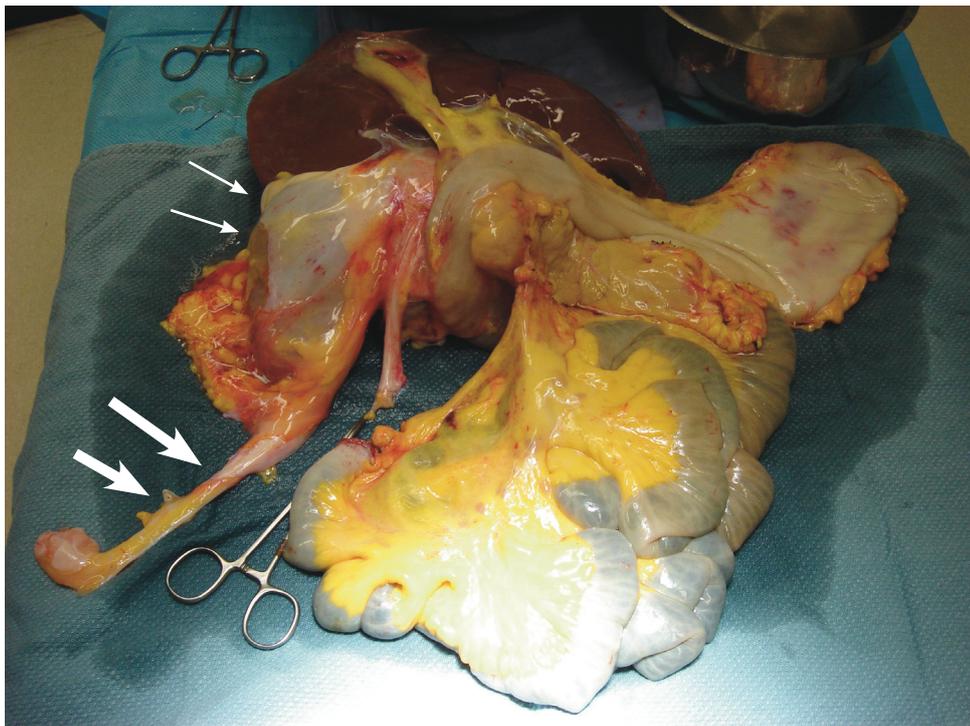


Figura 5-17 - Ilustração de enxerto multivisceral com rim *in situ*. Notar o rim direito (setas estreitas), ureter (setas largas), e veia cava inferior (pinça hemostática).

A técnica de *back table* do enxerto renal segue os mesmos princípios descritos para o enxerto de rim isolado.^{123,124} O excesso de tecido retroperitoneal em torno do rim é retirado preservando a cápsula de Gerota. Os vasos renais não são esqueletizados. A veia gonadal direita é ligada na sua inserção na veia cava. O tecido frouxo em torno do ureter direito é preservado, mantendo a vasculatura do ureter intacta.

A presença de um ou dois enxertos renais *in situ* justifica a retirada de toda a extensão da aorta desde a emergência da artéria subclávia esquerda até o nível de canulação da aorta abdominal próximo à bifurcação em artérias ilíacas. Se somente o rim direito está sendo transplantado em bloco, a artéria renal esquerda é seccionada a cerca de três mm da sua origem na aorta e o coto é suturado com polipropileno 6-0. A manutenção de segmentos longos de aorta supracelíaca e infrarrenal torna desnecessária a reconstrução em *back table* com o *patch* de Carrel. A extremidade proximal ou distal é fechada com sutura contínua de polipropileno 5-0.

Enxerto intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante heterotópico

A técnica cirúrgica é a técnica padrão descrita para *back table* de enxerto de rim.

5.2.10 Aspectos da anestesia do receptor

A avaliação pré-transplante é feita por membro da equipe de anestesiologia que examina o paciente, revisa os exames complementares, solicita propedêutica adicional, se necessária, e determina a estratégia anestésica. A patência do sistema venoso central, o estado da função cardiovascular e a condição clínica geral são avaliados.

A duração e complexidade da cirurgia do receptor e a intensidade do cuidado de anestesia intraoperatória são determinados pela modalidade de enxerto de intestino a ser transplantado.

O transplante de enxerto de intestino isolado envolve menos dissecação cirúrgica e os pacientes, normalmente, apresentam melhor estado nutricional, reserva funcional hepática, pulmonar e cardíaca.

Pacientes candidatos a enxertos de fígado-intestino, multivisceral e multivisceral modificado, associados ou não a enxerto de rim, requerem cirurgias longas com repercussão significativa sobre a volemia, metabolismo, e coagulograma, além de potencialmente necessitarem de transfusão de grande volume de hemácias e de hemoderivados.

Como o procedimento cirúrgico é geralmente prolongado, atenção especial deve ser dada ao posicionamento adequado do paciente na mesa cirúrgica, prevenindo complicações indesejáveis, tais como, pé caído, úlceras de decúbito, hiperextensão do plexo braquial, compressão dos nervos ulnar e fibular e síndrome do compartimento de extremidades superiores ou inferiores. É comum estes pacientes apresentarem redução significativa do tecido subcutâneo e da massa muscular, permitindo o contato de proeminências ósseas com a mesa cirúrgica. A proteção destas proeminências ósseas com acolchoamento adequado é necessária.

Colchão e cobertores térmicos são usados para prevenir hipotermia.

Placas adesivas de desfibrilador para suporte de marcapasso ou para desfibrilação são usadas como precaução para, se for o caso, instituir tratamento imediato, em caso de arritmia ou parada cardíaca, durante a fase de reperfusão do enxerto.

Monitorização contínua dos parâmetros fisiológicos do receptor, por meio de equipamentos, tais como, sistema de ventilador controlado por volume ou pressão, monitor de capnografia, monitor de índice bispectral de espectroscopia de massa (BIS), monitor de eletrocardiografia, monitores de pressão arterial de manguito, monitores de pressão arterial

direta, oximetria de pulso, ecocardiograma transesofágico, tromboelastógrafo (TEG), sistema de infusão rápida de volume, cateter de artéria pulmonar e monitor de débito cardíaco são imprescindíveis nesses pacientes.

Uso de sistema de recuperação de sangue (*cell saver*) é contraindicado em pacientes recebendo enxerto de intestino devido ao alto risco de contaminação bacteriana.

Cateter arterial percutâneo é implantado em uma das artérias radiais sob anestesia local antes da indução da anestesia. Um segundo cateter arterial é implantado em uma das artérias femorais após a indução da anestesia para monitorização direta da pressão arterial e obtenção de amostras sanguíneas para exames laboratoriais.

A indução anestésica é feita por acesso venoso periférico ou central podendo ser usado o mesmo cateter utilizado para nutrição parenteral.

Após a indução da anestesia e a obtenção de outros acessos venosos, o cateter venoso central, inicialmente destinado a TPN, é removido antes ou logo após o término da cirurgia devido a altas taxas de colonização bacteriana ou fúngica.

Venograma pré-operatório de veias centrais é revisado antes de entrar na sala de cirurgia e é usado na definição do acesso venoso central. Dois cateteres venosos centrais de grande calibre, 8.5 ou 9 FG, são implantados guiados por ultrassonografia. Estes cateteres são utilizados para infusão de volume, administração de medicamentos e cateterização da veia pulmonar.

Em pacientes com todas as veias centrais ocluídas por trombose, a anestesia geral é induzida através de cateter arterial, e o cirurgião obtém acesso venoso de grande calibre dentro da cavidade abdominal por meio da cateterização de uma ou ambas as veias gonadais ou através da veia mesentérica inferior.⁹⁶

Trombose das veias centrais impede o uso de um cateter de veia pulmonar e, nesta situação, a ecocardiografia transesofágica é usada para a avaliação da volemia intravascular e da função miocárdica.

Cateteres nasogástrico e de Foley são colocados rotineiramente.

A colocação de cateteres ureterais externos pela equipe de cirurgia urológica, após a indução da anestesia geral, em pacientes com história de múltiplas cirurgias abdominais e pélvicas, história de radiação ionizante abdominal e pélvica, história de cirurgias urológicas prévias, ou na presença de tumores retroperitoneais deve ser feita de rotina.¹⁸⁶

Pacientes candidatos a qualquer modalidade de transplante de intestino comumente sofre de esvaziamento gástrico retardado e técnica de indução anestésica de sequência rápida deve ser usada para prover intubação orotraqueal segura.

Anestesia geral é mantida por meio de anestésicos inalatórios e combinação de ar e oxigênio, narcóticos intravenosos, benzodiazepínicos e relaxantes musculares.

Antibióticos e antifúngicos são administrados, por via venosa, na indução da anestesia e mantidos durante o procedimento: Aztreonam (2 gramas a cada oito horas), vancomicina (1 grama a cada doze horas), ou linezolid (600 mg a cada doze horas) para pacientes alérgicos a vancomicina, metronidazol (1 grama na indução e 500 mg a cada oito horas), e anfotericina B lipossomal (5 mg/kg de peso corporal a cada vinte e quatro horas) e ajustados de acordo com a função renal.

Precondicionamento imunológico usando agentes depletors de linfócitos ATG (Timoglobulina®, Genzyme, Cambridge, MA), ou alemtuzumab (Campath-1H, ILEX, Cambridge, MA) é iniciado na indução da anestesia e infundido durante quatro a seis horas. A infusão deve ser completada antes da reperfusão do enxerto. Pré-medicação com acetaminofeno (650 mg pelo cateter nasogástrico), difenidramina (25 mg intravenosa) e metilprednisolona (1 grama intravenosa) é necessária.

Metilprednisolona (1g IV) é novamente administrada quando o enxerto é trazido para o campo cirúrgico para implante.

O nível sérico de potássio é mantido abaixo de 4 mEq/L para evitar hipercalcemia no momento da reperfusão.

A anestesia segue as demandas do procedimento cirúrgico dividido em três fases distintas:

- dissecação e remoção total ou parcial dos órgãos remanescentes e preparação dos condutos arterial e venoso para o implante;
- anastomoses vasculares e reperfusão;
- reconstrução gastrointestinal.

Cada uma destas fases apresenta características hemodinâmicas, metabólicas e de comportamento do sistema de coagulação específicas e requer diferente manejo anestésico.

Durante a fase de dissecação, adesões cirúrgicas, hipertensão porta associada ou não a trombose parcial ou total do sistema venoso esplâncnico e trombocitopenia secundária a hipersplenismo ou resultante dos efeitos da ATG ou alemtuzumab podem ser responsáveis por sangramento significativo e coagulopatia. Correção efetiva e preventiva dos distúrbios de coagulação com plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado é fundamental para evitar sangramento cirúrgico incontrolável em abdômen extensivamente dissecado.

Na segunda fase, os órgãos são trazidos para o campo cirúrgico, as anastomoses vasculares são realizadas e os órgãos são reperfundidos. A reperfusão de enxertos contendo intestino resulta em síndrome de reperfusão em 47% dos receptores.¹²⁵ A incidência desta síndrome é maior do que a descrita em transplante de fígado (30%). O uso de aminas vasoativas

nesta fase pode ser necessário para manter a pressão arterial em pacientes com vasodilatação significativa.

A curva de lactato normalmente sobe continuamente até a reperfusão e então começa a descer para alcançar valor normal nas primeiras horas de recuperação pós-transplante na unidade de cuidados intensivos. Pacientes com reserva diminuída da função hepática comportam no intra e pós-operatório com recuperação metabólica retardada, atestada pela curva de lactato.

Infusão contínua intravenosa de tacrolimo, na dose 0,03 mg/kg de peso corporal e dose máxima de 1 mg em 24 horas é iniciada logo após a reperfusão do enxerto. Os níveis séricos de tacrolimo são dosados diariamente. A via de administração passa a ser pelo cateter de jejunostomia a partir do quinto dia pós-operatório.

Também, após a reperfusão, infusão contínua intravenosa de prostaglandina E1 (PGE1, Alprostadil®) na dose de 0,1 a 0,6 µg/kg/hora é iniciada para aumentar o fluxo sanguíneo para o enxerto de intestino como tentativa de reduzir as lesões de isquemia-reperfusão e minimizar a agregação plaquetária no endotélio da microcirculação do enxerto. Como esta medicação pode causar hipotensão arterial, ela é iniciada somente quando a pressão arterial está estável sem necessidade de vasopressores.

Após a reperfusão, os cuidados anestésicos são menos intensos, pois o paciente já se encontra hemodinamicamente mais estável e a recuperação metabólica está em processo. A coagulopatia normalmente está corrigida nesta fase.

Hemostasia das anastomoses vasculares é obtida, as anastomoses gastrointestinais são realizadas, jejunostomia de acesso e ileostomia são criadas, e a parede abdominal é fechada.

5.2.11 Aspectos técnicos da cirurgia do receptor^{47, 49, 78, 120, 126}

Evolução da técnica cirúrgica ocorreu paralelamente com inovação tecnológica de equipamentos médicos e medicamentos com aquisição de novos conhecimentos imunológicos e de infectologia que, em conjunto, contribuíram de maneira decisiva para melhorar os resultados dos transplantes de intestino. Os aspectos técnicos de cada cirurgia de receptor são frutos de planejamento cuidadoso baseado no número e extensão das cirurgias abdominais prévias e no tipo de transplante proposto. As necessidades de modificações das técnicas clássicas e os grandes desafios técnicos possibilitaram aperfeiçoamento progressivo da abordagem cirúrgica dos pacientes, culminando com a incorporação desses avanços à rotina dos centros transplantadores.

A técnica cirúrgica do transplante de enxerto intestinal está bem estabelecida nos dias atuais. Para sua padronização, o grupo da Universidade de Pittsburgh ocupou, ao longo de muitos anos, papel de destaque nas contribuições técnicas e científicas que possibilitaram a

padronização técnica e a abordagem de pacientes que necessitam desse tipo de transplante, em suas diversas modalidades.

Visando ilustrar didaticamente as técnicas das diversas modalidades de transplante de intestino, para facilitar a apresentação dos resultados, decorrentes dos avanços ocorridos, serão descritos, brevemente, aspectos técnicos das cirurgias do receptor.

Princípios

1. Via de acesso ampla, principalmente em pacientes com história de múltiplas cirurgias abdominais, hipertensão porta ou aderências abdominais intensas. Há necessidade de preservar espaço suficiente na parede abdominal para posicionamento de jejunostomia que permita nutrição enteral, administração de medicamentos e ileostomia para observação direta e endoscópica com realização de biópsias para avaliação da viabilidade e/ou rejeição do intestino transplantado.

2. Transplante de intestino isolado apresenta menor complexidade em relação à dissecação intra-abdominal e identificação das estruturas vasculares necessárias para o implante devido à inexistência de hipertensão porta.

3. Transplante de fígado-intestino oferece maiores dificuldades na dissecação devido à presença de hipertensão porta e de circulação colateral.

4. Pacientes com tumor desmoide extenso envolvendo o pâncreas e raiz do mesentério, que necessitam duodenopancreatectomia com preservação do baço, requerem dissecação meticulosa e mais demorada durante transplante multivisceral modificado.

5. O procedimento mais complexo é a exenteração dos órgãos abdominais do andar supra-mesocólico, em pacientes que necessitam enxerto multivisceral, particularmente naqueles que apresentam trombose do sistema venoso esplâncnico associada, ou não, a trombose do sistema venoso cava.

6. A perda de domicílio na cavidade abdominal, em pacientes com enterectomias prévias, combinada com edema do enxerto após a reperusão constitui outro desafio técnico para fechamento da parede abdominal.

7. A cirurgia do receptor de enxerto intestinal envolve três fases distintas:

- Fase inicial de exploração, com atenção à presença de focos infecciosos e de neoplasias, avaliação da ressecabilidade de tumores benignos, lise de aderências e dissecação e/ou remoção dos órgãos nativos remanescentes. A dissecação da aorta abdominal ou de artéria ilíaca para anastomose do conduto arterial, seguida de dissecação de segmento do sistema venoso

mesentérico-esplênico-porta, ou da veia cava inferior, e, menos frequentemente, da veia renal esquerda, para anastomose do conduto venoso, completam esta fase da cirurgia. Anastomose de condutos vasculares de extensão é feita nessa fase. Esses enxertos vasculares constituíram grande inovação técnica e foram responsáveis pela melhoria dos resultados em curto prazo do transplante. A técnica de revascularização do enxerto por meio das anastomoses de condutos vasculares aos vasos do receptor em associação com a reconstrução arterial em *back table* evita exposições cirúrgicas difíceis e prolongamento do tempo de isquemia quente.⁶⁹

- Na segunda fase ocorre implante do enxerto por meio das anastomoses arterial e venosa, seguido de reperfusão. Hemostasia de eventuais sangramentos nas linhas de anastomoses vasculares é obtida nesta fase.

- A terceira fase compreende a reconstrução do trato gastrointestinal usando anastomoses em dois planos, criação de jejunostomia de acesso, criação de ostomia terminal temporária ou definitiva. Quando necessária, reconstrução da via biliar é realizada. A cirurgia é completada com o fechamento da parede abdominal.

Transplante de intestino isolado

A técnica de implante de enxerto de intestino isolado está ilustrada na figura 4.2.

1. Laparotomia mediana xifopúbica.
2. Dissecção dos órgãos nativos, com preservação máxima de segmento de jejuno proximal, ou de duodeno. O mesmo princípio de preservação aplica-se ao íleo terminal, válvula ileocecal e cólon.
3. Duodenostomia ou jejunostomia terminais existentes são removidas. Em pacientes com ressecções prévias extensas da terceira e quarta porções do duodeno atenção deve ser prestada na preservação da papila de Vater localizada na porção descendente do duodeno. Anastomoses duodeno-cólicas prévias realizadas na segunda porção do duodeno não são desconectadas. Segmento de cólon de cerca de 20 a 25 centímetros é mantido interposto entre o duodeno nativo e o enxerto de intestino, e é denominado conduto colônico (Figura 5-18).

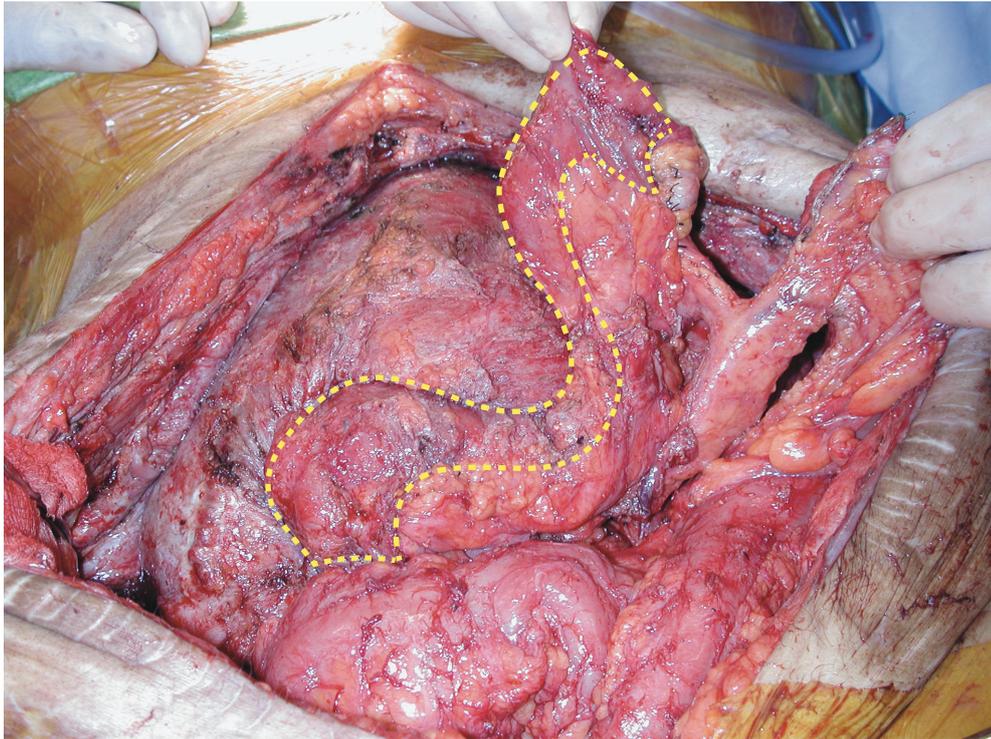


Figura 5-18 - Preservação de conduto colônico em receptor de enxerto de intestino isolado com anastomose prévia entre a segunda porção do duodeno e cólon. Notar os pedículos vasculares para o conduto colônico e para o cólon distal. O conduto de cólon está demarcado pelas linhas tracejadas.

4. Conduto arterial é anastomosado à aorta abdominal infrarrenal ou à artéria ilíaca comum.
5. A drenagem venosa do enxerto de intestino isolado através do sistema venoso porta depende da possibilidade técnica de acesso ao eixo venoso mesentérico-esplênico-porta. Esta é a drenagem de escolha, sempre que possível, devido às vantagens hemodinâmicas e metabólicas, particularmente nos pacientes que apresentam fluxos portal e arterial insuficientes para o fígado, nos pacientes com esplenectomia prévia e nos com filtros de veia cava. A drenagem venosa sistêmica deve ser reservada aos pacientes com o hilo hepático congelado, trombose de veia porta, fibrose hepática e naqueles com transplante prévio de intestino.

A figura 5-19 ilustra as várias alternativas da reconstrução vascular.

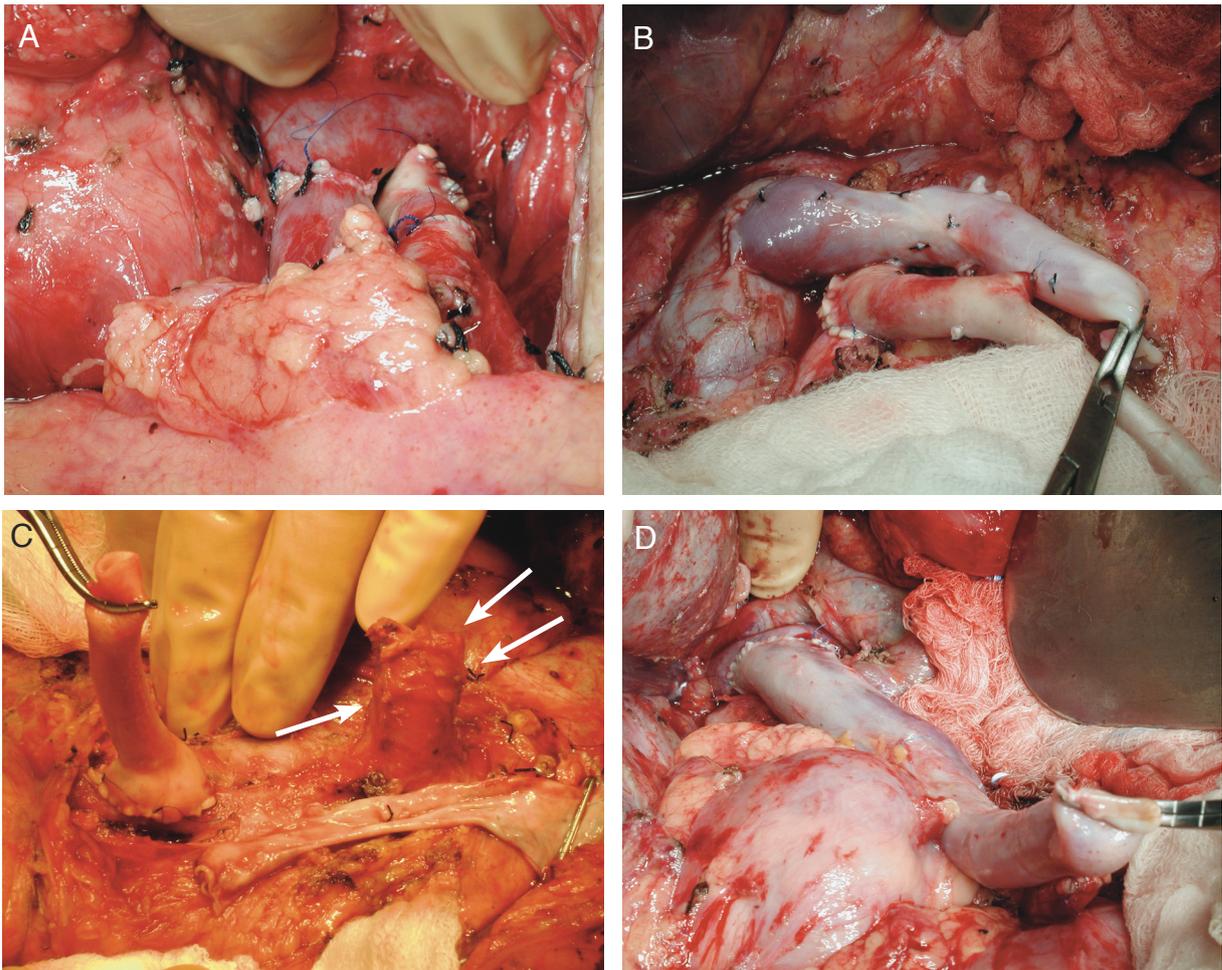


Figura 5-19 – Alternativas da reconstrução vascular. A- Anastomose direta entre as veias mesentéricas do doador e receptor. B- Condutos de extensão anastomosados à veia cava inferior e aorta infrarrenal. C- Condutos de extensão anastomosados à artéria ilíaca direita e à renal esquerda. Notar coto de conduto do primeiro transplante (seta). D- Conduto venoso anastomosado à veia esplênica.

Reperusão do enxerto é mostrada na figura 5-20. A figura 5-21 ilustra os graus variáveis da qualidade de perfusão do enxerto imediatamente após a revascularização.

6. Após reperusão do enxerto a continuidade do trato gastrointestinal é restabelecida por meio de anastomose proximal: duodeno-jejunal, conduto colônico-jejunal ou jejuno-jejunal. A anastomose distal é criada entre o íleo terminal do doador e o íleo terminal do receptor, ou a diferentes segmentos do cólon do receptor (ascendente, transverso, descendente, sigmoide) ou reto.

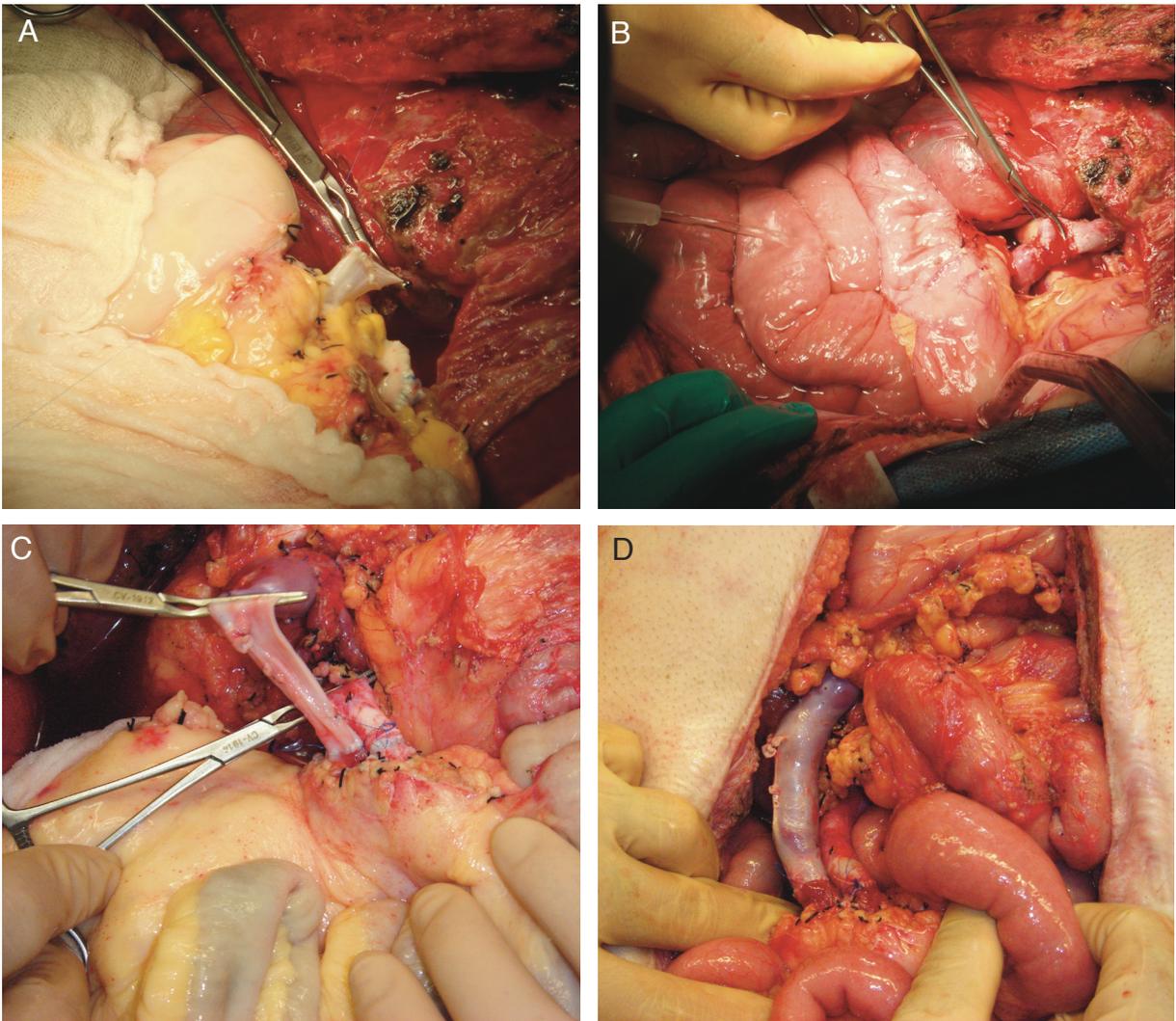


Figura 5-20 – Reperusão do enxerto. A- Antes da abertura dos clampes vasculares. B- Abertura dos clampes vasculares com o retorno da coloração normal do enxerto. C- Condutos vasculares antes da reperusão. D- Condutos vasculares após a reperusão. Notar os aspectos dos enxertos antes e após a reperusão.

7. Todos os esforços devem ser realizados para preservação do pedículo vascular de anastomose ileorrectal prévia em bolsa ileal em J. O íleo terminal do enxerto é anastomosado a bolsa ileal.

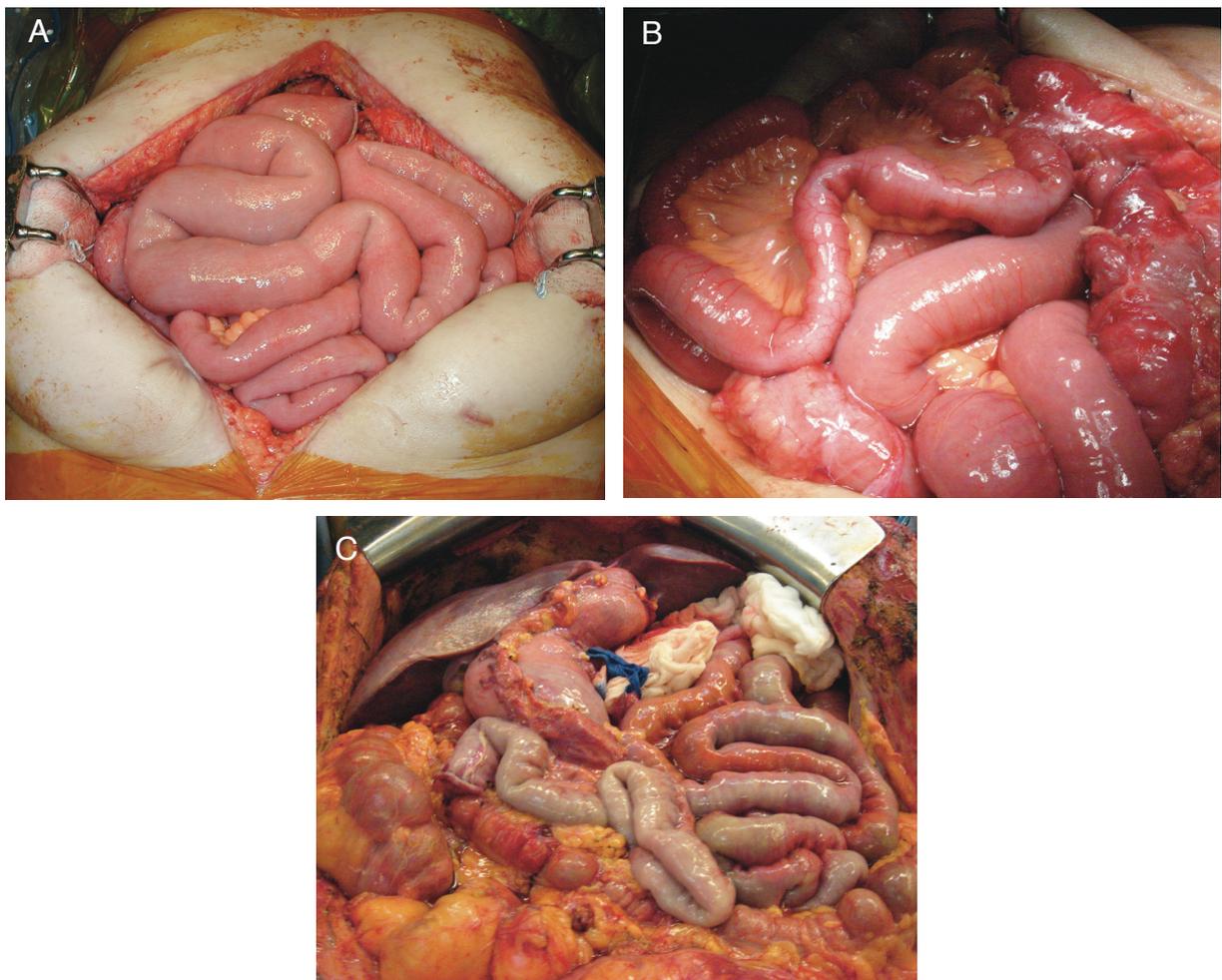


Figura 5-21 – Perfusão do enxerto. A- Boa perfusão. B- Qualidade moderada de perfusão evidenciada por espasticidade segmentar e isquemia da margem antimesentérica. C- Qualidade ruim de perfusão. Notar heterogeneidade da perfusão.

Transplante fígado-intestino

A cirurgia de transplante fígado-intestino segue os princípios da cirurgia de transplante do intestino isolado e multivisceral. No entanto, o bloco gastro-espleno-pancreático-duodenal nativo é mantido e drenado por meio de *shunt* portocava definitivo (Figura 5-22).

A reconstrução gastrointestinal consiste de anastomose proximal término-lateral entre o duodeno ou jejuno nativos e o jejuno do enxerto, feita após a reperfusão. A anastomose digestiva distal segue os mesmos princípios observados no transplante de intestino isolado.

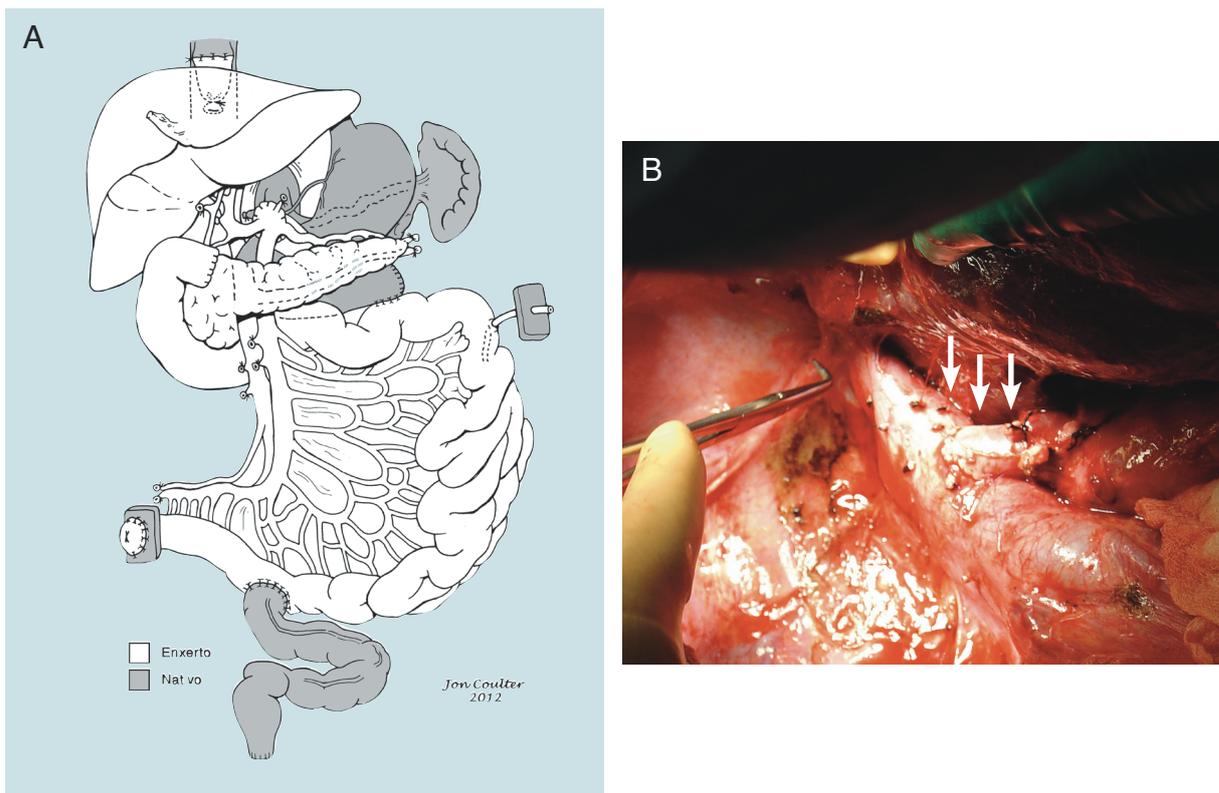


Figura 5-22 – Transplante fígado-intestino. A- Ilustração do transplante fígado-intestino. B- *Shunt* portocava (setas). Este *shunt* é criado nos transplantes fígado-intestino e multivisceral com preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal.

Transplante intestino-pâncreas

A cirurgia de transplante de intestino-pâncreas segue os princípios da cirurgia de transplante de intestino isolado.

Todos os esforços são feitos para drenar o enxerto no sistema porta, permitindo que o efluente venoso rico em insulina e outros hormônios pancreáticos e intestinais drenem diretamente no fígado.

A reconstrução gastrointestinal segue os mesmos princípios da cirurgia de transplante de fígado e intestino. A figura 5-23 ilustra as reconstruções vasculares e da continuidade do tubo digestivo de um enxerto intestino-pâncreas.

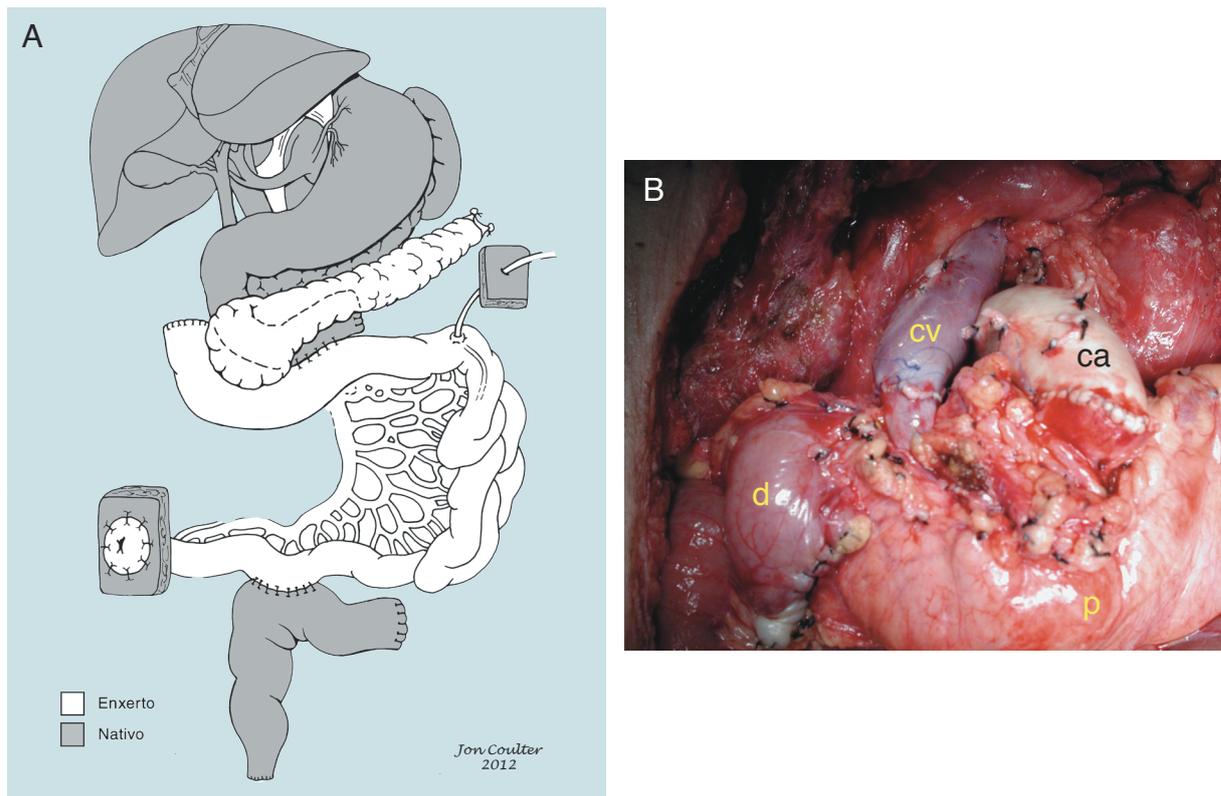


Figura 5-23 – A- Ilustração da reconstrução do trato digestivo em transplante de intestino-pâncreas. Notar preservação do fígado, estômago e bloco espleno-pancreato-duodenal, fechamento do coto duodenal do enxerto, jejunostomia, anastomose ileocolônica e ileostomia. B- Reconstrução vascular mostrando: conduto venoso (cv), conduto arterial (ca), duodeno (d) e pâncreas (p).

Transplante multivisceral

1. A via de acesso consiste de incisão mediana xifopúbica e incisões subcostais bilaterais.
2. Realização de colectomia subtotal seguida de enterectomia total.
3. Gastrectomia subtotal com preservação da cárdia e fundo do estômago é completada.
4. Mobilização do bloco espleno-pancreático-duodenal até a identificação das origens do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior e manobra de Kocher permitem a mobilização completa deste bloco do retroperitônio.
5. O suprimento sanguíneo arterial destes órgãos não é interrompido até o término da mobilização completa do fígado nativo, para minimizar a duração da fase anepática.

6. O fígado é mobilizado. A reconstrução venosa pode requerer anastomose de veia cava inferior supra e infra-hepática, nos casos em que a técnica de *piggy back*⁸⁴ não é possível e nos casos em que a preservação da veia cava retro-hepática não é indicada. Anastomose da veia cava inferior supra-hepática do doador à veia cava inferior intrapericárdica do receptor pode ser necessária em casos de síndrome de Budd-Chiari.

7. Raramente, devido à impossibilidade de realização de técnica de *piggy-back* ou devido a sangramento excessivo secundário a hipertensão porta, *by-pass* venovenoso sistêmico^{128,129} é necessário para permitir a dissecação e exenteração dos órgãos abdominais. Este recurso pode não ser factível na presença de trombose venosa extensa da veia cava.

8. O transplante multivisceral com preservação do bloco espleno-pancreático-duodenal requer a criação de *shunt* portocava definitivo usando a veia porta nativa. Esse *shunt* no início da experiência era temporário, sendo desfeito ao final da cirurgia e a veia porta nativa anastomosada a veia porta do enxerto. Entretanto, a ocorrência de complicações trombóticas em alguns pacientes motivou a equipe de Pittsburgh a manter o *shunt* em definitivo. Essa modificação técnica melhorou o índice de complicações nos pacientes que receberam esse tipo de enxerto e constituiu, também, avanço importante no transplante intestinal.

9. Antes de proceder com a retirada do bloco espleno-pancreático-duodenal, um conduto arterial é anastomosado na aorta abdominal supracelíaca ou infra-renal. A posição desta anastomose na aorta abdominal vai depender da presença, ou não de alterações secundárias a aterosclerose ou radiação ionizante. A aorta abdominal supracelíaca, usualmente, está preservada destas alterações.

10. A necessidade de transplante de rim, em bloco, não interfere na escolha da posição desta anastomose.

11. Endarterectomia da aorta é a única solução para a obtenção de anastomose arterial satisfatória em alguns casos.

12. Após a anastomose do conduto arterial, a artéria mesentérica superior e o tronco celíaco nativos são ligados separadamente e as veias hepáticas são clampadas conjuntamente. O bloco espleno-pancreático-duodenal e o fígado são então removidos da cavidade.

13. O enxerto é trazido para a cavidade abdominal.

14. A drenagem venosa do enxerto é feita na veia cava inferior supra-hepática do doador, sem necessidade de anastomose de conduto venoso.

15. A anastomose entre os condutos arteriais anastomosados previamente a aorta abdominal e ao *patch* de Carrel em *back table* é realizada e os órgãos são reperfundidos.

16. Os primeiros 300 a 500 mL de sangue efluentes do enxerto são desprezados pela extremidade inferior da veia cava do doador com a intenção de evitar o fluxo de sangue

rico em potássio diretamente para o coração, com risco de arritmias e parada cardíaca. Só após a perda deste volume sanguíneo, a extremidade inferior da veia cava do doador é ligada e a pinça vascular da anastomose venosa supra-hepática é removida. Essa estratégia colaborou para melhoria dos resultados do transplante com essa modalidade de enxerto.

17. Revisão da hemostasia.
18. Colecistectomia clássica.
19. Reconstrução gastrointestinal proximal por anastomose gastrogástrica, seguida de piloroplastia extramucosa. A reconstrução intestinal distal segue os mesmos princípios da cirurgia de transplante de intestino isolado. Aspectos intra-operatórios do transplante multivisceral são mostrados na figura 5-24.

O transplante multivisceral com preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal esta ilustrado na figura 5-25.

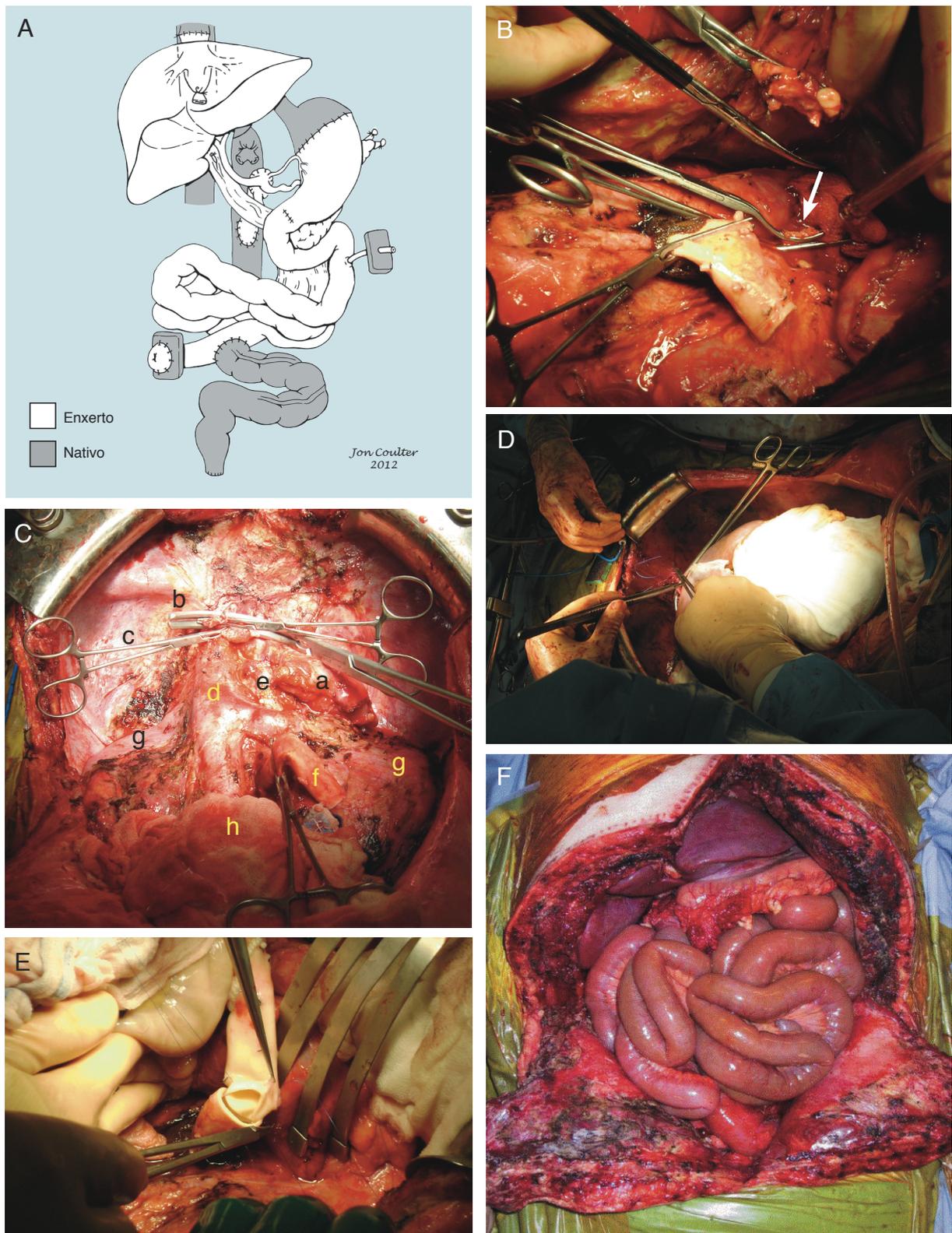


Figura 5-24– Transplante multivisceral. A*- Ilustração do transplante multivisceral. B- Conduto arterial anastomosado à aorta antes da hepatectomia visando diminuir a duração da fase anepática. Tronco celíaco clampado e seccionado (seta). C- Cavidade abdominal após retirada dos órgãos nativos. Coto gástrico (a), clampe vascular nas veias hepáticas (b), clampe vascular no tronco celíaco (c), veia cava inferior (d), aorta (e), conduto arterial (f), rins (g) e compressa envolvendo o coto de cólon sigmoide (h). D- Implante do enxerto, anastomose de veia cava pela técnica de *piggy-back*. Notar o fígado, e demais componentes do enxerto envoltos em compressa. E- Anastomose entre os dois condutos arteriais. F- Aspecto final da cavidade após reperusão do enxerto. * Modificado de Todo et al.,⁷⁸ com permissão.

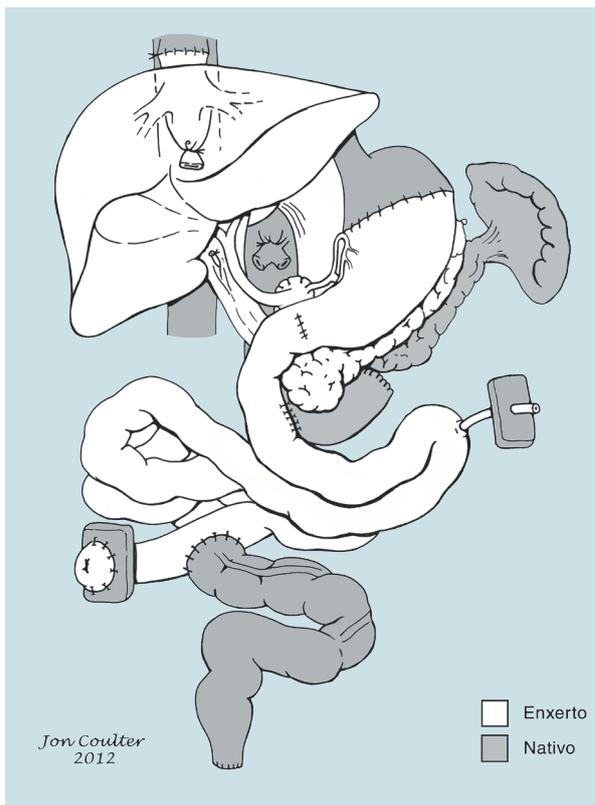


Figura 5-25 – Ilustração do transplante multivisceral com preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal.

Transplante multivisceral modificado

Como descrito anteriormente o fígado não faz parte deste enxerto (Figura 5-26).

A cirurgia de transplante de enxerto multivisceral modificado segue os mesmos princípios do transplante de intestino isolado. Entretanto, colectomia e gastrectomia subtotais dos órgãos nativos são realizadas.

A arterialização do enxerto segue os mesmos princípios do transplante multivisceral e a drenagem venosa é obtida por meio de anastomose da veia porta do enxerto ao coto da veia mesentérica superior nativa com ou sem o uso de enxerto de extensão.

A reconstrução gastrointestinal consiste de anastomose gastrogástrica, piloroplastia, anastomose duodeno-duodenal,

jejunostomia, anastomose íleo-sigmoide e ileostomia (figura 5-26 A).

Se houver indicação de remoção do bloco espleno-pancreato-duodenal devido à presença de tumor benigno envolvendo o pâncreas, duodeno ou a raiz do mesentério, duodenopancreatectomia com preservação do baço é feita como ilustrado na (Figura 5-26 B). A reconstrução gastrointestinal consiste de anastomose gastrogástrica, piloroplastia e anastomose íleo-sigmoide.

Nos receptores requerendo duodenopancreatectomia, a via biliar é reconstruída por meio de anastomose colédococoledociana término-terminal, protegida por dreno de Kehr. Neste caso, o segmento proximal da via biliar é de origem nativa e o segmento distal proveniente do enxerto, diferente da situação observada no transplante ortotópico de fígado (figuras 5- 26 C e D).

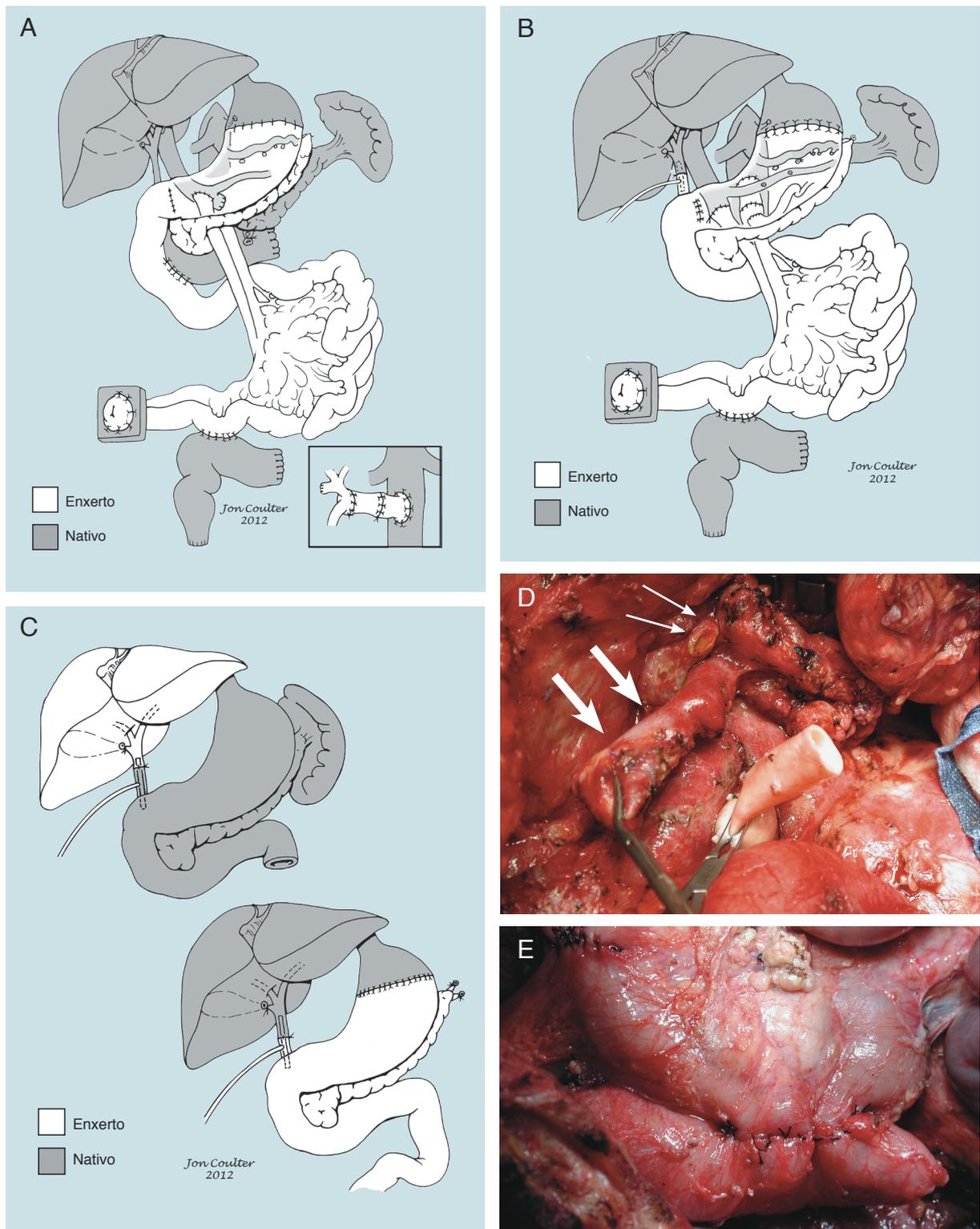


Figura 5-26 – Transplante multivisceral modificado. A*- Ilustração do transplante multivisceral modificado com preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal. B*- Ilustração do transplante multivisceral modificado com duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos e preservação do baço. Notar a anastomose da veia porta do enxerto à veia mesentérica superior nativa e a anastomose colédococolédociana, com dreno de Kehr. C- Ilustração da inversão de posição dos segmentos proximal e distal do colédoco no transplante de fígado isolado e multivisceral modificado. D- Coto do colédoco distal (setas estreitas), coto da veia mesentérica superior (setas largas) e conduto arterial anastomosado à aorta. E- Anastomose látero-lateral entre os duodenos nativo e do enxerto. * Modificado de Abu-Elmagd et al.;⁸¹ com permissão.

Transplante de todas as modalidades de enxerto de intestino combinado com segmento de cólon

A inclusão de segmento de cólon no enxerto não altera a cirurgia do receptor, exceto pela reconstrução distal do trato gastrointestinal. Para tanto, anastomose colocolônica término-terminal ou *pull-through* (Figura 5-27) em pacientes com esfíncter anal preservado e funcional são as técnicas mais comumente utilizadas.

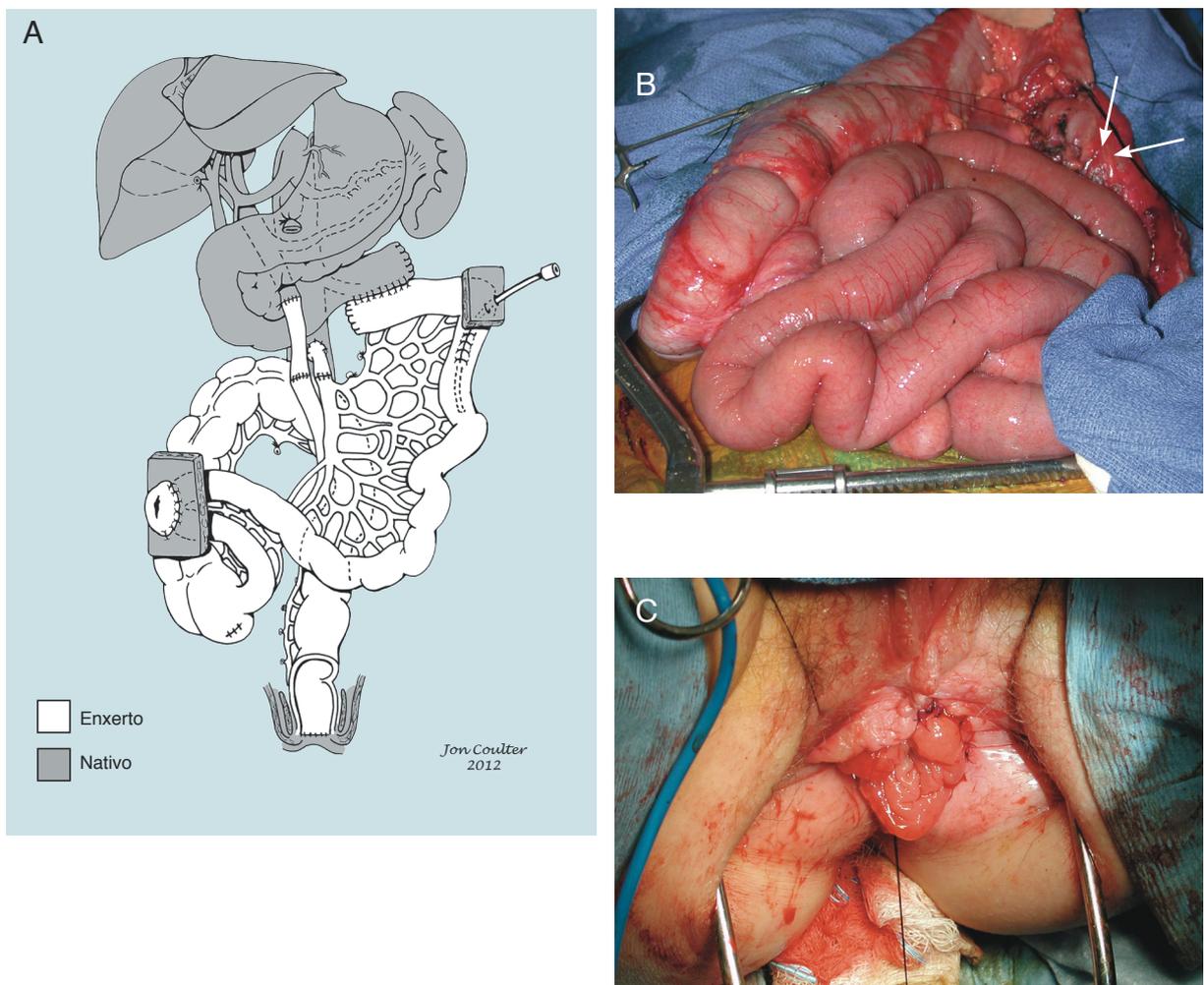


Figura 5-27 – Transplante intestinal associado a segmento de cólon. A*- Ilustração de reconstrução tipo *pull-through*. B- Aspecto do enxerto após reperusão mostrando a reconstrução por anastomose colocolônica término-terminal (setas). C- Aspecto saudável da mucosa colônica do enxerto em reconstrução tipo *pull-through*. * (Modificado de Eid K et al.,¹³³ com permissão).

Transplante de enxerto reduzido de intestino, fígado-intestino ou multivisceral

A desproporção entre o volume da cavidade abdominal e o do enxerto implica na necessidade de redução do comprimento do enxerto intestinal ou do volume do enxerto hepático.

A redução do intestino no enxerto intestinal isolado, ou do intestino e/ou do componente hepático em casos de enxerto fígado-intestino ou multivisceral, não altera a estratégia cirúrgica do implante do enxerto no receptor. Entretanto, por segurança, a redução deve ser preferencialmente realizada após a reperfusão. Portanto, os tempos cirúrgicos que precedem a reperfusão dos enxertos são exatamente os mesmos. A desproporção entre os volumes dos fígados do doador e receptor e a perda de domicílio na cavidade abdominal são os principais indicadores para redução. A redução pode ser a única alternativa para prevenir distúrbios de perfusão dos componentes do enxerto ou impossibilidade de fechamento da laparotomia.

Essa tática cirúrgica constitui mais um avanço técnico que contribuiu para melhorar os resultados do transplante intestinal.

Transplante de fígado-intestino ou multivisceral com rim *in situ*

A única limitação desta modalidade técnica de enxerto é que a drenagem de efluente sanguíneo rico em potássio, logo após a reperfusão através da veia cava inferior infra-hepática do enxerto, não é possível porque a extremidade proximal da veia cava inferior é fechada na cirurgia de *back table* por meio de sutura contínua. Para evitar o risco de hipercalemia logo após a reperfusão, a drenagem do efluente sanguíneo deve ser realizada pela veia cava supra-hepática do doador antes de completada a anastomose e antes da retirada da pinça vascular.

Anastomose ureteral é realizada usando técnica padrão do transplante de rim isolado.

Transplante intestinal de qualquer modalidade associado a enxerto de rim para implante heterotópico

O transplante de rim de um mesmo doador com implante nos vasos ilíacos não altera a técnica cirúrgica de implante de enxerto intestinal concomitante.

Se a artéria ilíaca direita foi usada como origem do fluxo arterial para o enxerto intestinal, o enxerto renal deve ser implantado nos vasos ilíacos esquerdos, sem necessidade de realização de nova incisão na fossa ilíaca, já que a incisão mediana permite amplo acesso aos vasos ilíacos.¹³⁰

Em pacientes altamente sensibilizados com anticorpos anti-HLA, recebendo enxerto

intestinal contendo fígado, o transplante do enxerto renal deve ser retardado, para permitir a adsorção de anticorpos pelo endotélio do fígado do enxerto e reduzir o risco de rejeição grave do enxerto renal mediada por esses anticorpos. Caso ocorra essa situação, o receptor é transferido para a unidade de cuidados intensivos após o transplante de intestino isolado ou multivisceral e retorna ao bloco cirúrgico, seis a oito horas após, para receber o enxerto renal.

5.2.12 Cirurgia de enterectomia do enxerto

O diagnóstico de lesão irreversível do enxerto é importante, pois, uma vez feito, evitará manutenção de altas doses de medicamentos imunossupressores com os respectivos efeitos colaterais significativos, principalmente ocorrência de infecções graves e PTLD.

A estratégia para cirurgia de remoção de enxerto intestinal isolado ou do componente intestinal de enxerto intestinal composto (multivisceral modificado ou multivisceral) devido à rejeição aguda grave, rejeição crônica ou complicação vascular deve ser a de abordagem sequencial.⁴

Após laparotomia, todos os esforços são direcionados ao controle do suprimento sanguíneo arterial e da drenagem venosa do enxerto por clampagem dos condutos arterial e venoso. O controle vascular, realizado previamente à dissecação, facilita o controle da hemostasia, impede a translocação de micro-organismos e a passagem para a circulação sistêmica de citocinas inflamatórias, responsáveis por septicemia e resposta inflamatória sistêmica, respectivamente. Se possível, a continuidade do trato digestivo é restaurada por anastomose dos segmentos nativos de duodeno ou jejuno ao cólon. Se a anastomose não for tecnicamente exequível, ostomia terminal é criada.

Embora essa técnica seja relativamente simples, a decisão em retirar o enxerto se investe de grande responsabilidade uma vez que pode determinar a recuperação ou a morte do paciente, se indicada tardiamente.

5.2.13 Cirurgia do retransplante

A cirurgia de retransplante pode envolver o mesmo tipo de enxerto transplantado inicialmente ou não. Retransplante usando enxerto intestinal isolado pode ser realizado como um segundo enxerto isolado, ou como um enxerto isolado após remoção da porção intestinal de um enxerto multivisceral modificado.

Retransplante após transplante de fígado-intestino, multivisceral ou multivisceral modificado, requer enxerto multivisceral, por questões técnicas.

A enterectomia do enxerto pode ser realizada em cirurgia prévia, como preparação para o retransplante, ou durante a cirurgia de retransplante. Em qualquer das alternativas, o uso do conduto arterial prévio deve ser evitado, pelo risco de infecção e desenvolvimento de pseudoaneurisma.

Trombose completa do sistema venoso esplâncnico como complicação após transplante ortotópico de fígado, necessita retransplante com enxerto multivisceral. Esses pacientes, portanto, recebem o segundo enxerto hepático, em bloco com o componente gastro-pancreático-intestinal. Interessante ressaltar que, na Universidade de Pittsburgh, nos dias atuais, para correção de trombozes extensas do sistema vascular esplâncnico, o transplante isolado de fígado não é mais rotineiramente realizado, dando-se preferência ao transplante multivisceral, pelos resultados superiores obtidos com esta modalidade de enxerto. Essa melhor indicação teve impacto favorável na evolução dos pacientes.

5.2.14 Períodos do estudo

Por razões descritivas, o estudo foi dividido em dois períodos. Estes períodos foram definidos pelos intervalos de aproximadamente dez anos cada um, de modo a permitir a descrição temporal da experiência acumulada durante o estudo.

- **Período de maio de 1990 a abril de 2000**

Esse primeiro período iniciou-se em maio de 1990, quando foi realizado o primeiro transplante de intestino isolado tratado com imunossupressão consistindo de tacrolimo e corticosteroides. Em maio de 1994, a atividade de transplantes foi interrompida por causa de altas taxas de morbimortalidade. A retomada da atividade de transplantes aconteceu em janeiro de 1995 com inovação trazida pela adoção de protocolo consistindo de indução de imunossupressão e infusão concomitante de medula óssea do doador e manutenção de imunossupressão com combinação de drogas imunossupressoras, tendo o tacrolimo como o medicamento imunossupressor central.

- **Período de maio de 2000 a maio de 2010**

O segundo período foi iniciado em maio de 2000. Em julho de 2001 foi adotado protocolo de pré-condicionamento, usando preparações antilinfocíticas e imunossupressão com doses mínimas de manutenção. Essa estratégia foi mantida até o final deste estudo em 2010.

5.2.15 Protocolos de imunossupressão

Conforme já mencionado os protocolos de imunossupressão, embora não façam parte do foco central do trabalho, merecem ser aqui brevemente considerados pelo impacto positivo que tiveram nos resultados dos transplantes intestinais e multiviscerais. Podem-se dividir os protocolos de imunossupressão, utilizados ao longo do período de estudo, em três tipos:

- **Protocolo de imunossupressão tipo I**

De maio de 1990 a maio de 1994, a imunossupressão era feita com combinação de tacrolimo e corticosteroide intravenosos, gradualmente modificados para via oral. O corticosteroide utilizado foi a metilprednisolona administrada em bolos antes da reperfusão do enxerto, seguindo-se redução escalonada da dose em 5 dias. Azatioprina (Imuran®, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA, EUA) foi associada em casos selecionados. Os níveis séricos residuais do tacrolimo, 12 horas após a dose, eram mantidos entre (20 – 30 ng/mL) nos primeiros três meses após o transplante. Episódios de rejeição eram tratados com altas doses de corticosteroides ou OKT3 e com ajuste das doses do tacrolimo.

- **Protocolo de imunossupressão tipo II**

De janeiro de 1995 a junho de 2001, terapia imunossupressora de indução foi adicionada ao regime de tacrolimo e corticosteroides em um total de 89 enxertos. Ciclofosfamida (Citoxan®, Bristol-Meyers Squib, Princeton, NJ, EUA) foi usada nos primeiros 24 enxertos e a partir daí foi substituída por daclizumab (Zenapax®, Hoffmann-La Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ, EUA), anticorpo anti-receptor da interleucina-2, que foi usado nos últimos 65 pacientes. Azatioprina, micofenolato mofetil (CellCept®, Genentech, San Francisco, CA, EUA) ou rapamicina (Rapamune®, Pfizer, Groton, CT, EUA) foram usados como um quarto medicamento imunossupressor quando necessário. Os níveis séricos residuais do tacrolimo foram mantidos entre 15 - 20 ng/mL.

Episódios de rejeição graves ou resistentes a corticosteroides foram tratados com globulina antitimocítica (ATG) (Thymoglobulin®, Genzyme, Cambridge, MA, EUA).

- **Protocolo de imunossupressão tipo III**

Nova estratégia de pré-condicionamento foi iniciada a partir do mês de julho de 2001. Os princípios deste protocolo são o tratamento com dose única de agente depletor de linfócitos e a minimização da imunossupressão de manutenção. Os agentes depletors de linfócitos usados foram a ATG (Thymoglobulin®, Genzyme, Cambridge, MA, EUA), na dose de 5 mg/kg, alemtuzumab (Campath-1H®, ILEX, Cambridge, MA, EUA), anticorpo anti-CD52, na dose de 30mg. A imunossupressão de manutenção foi tacrolimo como monoterapia, evitando quando possível os corticosteroides. Os níveis séricos residuais do tacrolimo foram mantidos entre 10 – 15 ng/mL nos três primeiros meses após transplante e entre 5 – 10 ng/dL, após o terceiro mês. Reduções paulatinas das doses de manutenção do tacrolimo eram iniciadas, três a seis meses após o transplante, se o enxerto estivesse livre de rejeição por 60 dias.

Pacientes com história de transplante prévio e em tratamento de imunossupressão, trombose venosa porto-mesentérica extensa, infecção abdominal ou sistêmica, hipertensão pulmonar, síndromes de imunodeficiência, doença maligna ou hepatite C não receberam indução imunossupressora nem pré-condicionamento.

Episódios de rejeição graves ou resistentes a corticosteroides foram tratados com ATG ou, alemtuzumab, nos casos resistentes a ATG.

5.2.16 Equipe multidisciplinar

A experiência com transplante de intestino e multivisceral mostrou que é imprescindível a abordagem do paciente por equipe multidisciplinar.

Aspecto peculiar desses pacientes é que as doses de imunossupressores são maiores do que as usadas nos pacientes com transplantes de outros órgãos sólidos (rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas). O grau imunogênico do enxerto de intestino e a intensidade da imunossupressão fazem com que qualquer queixa subjetiva ou anormalidades objetivas sejam valorizadas, investigadas e tratadas prontamente. Para isso, equipe multidisciplinar composta de médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, assistente social deve trabalhar em harmonia e os seus membros estarem disponíveis sempre que for necessário, independente da hora e do dia em que forem solicitados para atuar.

O princípio de abordagem multidisciplinar do paciente é um dos avanços no campo do transplante intestinal que contribuiu enormemente para melhoria dos resultados. Isso implica em que a evolução técnica que ocorreu ao longo desses anos, embora evidente e muito importante, não teria tido o mesmo impacto nos resultados clínicos, econômicos e sociais dos pacientes

transplantados, sem a participação conjunta de toda a equipe responsável por eles.

5.2.17 Análise estatística

Esse trabalho foi escrito com base nas diversas publicações da Universidade de Pittsburgh feitas ao longo do período de estudo. As análises estatísticas foram apresentadas, quando pertinentes, nas próprias publicações e, por esse motivo, não serão reapresentadas. Nos resultados, as referências à publicação específica serão apresentadas.

Para maior clareza quando necessário, os valores são apresentados como média \pm desvio padrão, com $p < 0.05$ indicando significância estatística. As curvas de sobrevida de pacientes e enxerto desta casuística foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Os resultados aqui apresentados são focados na evolução da técnica cirúrgica que tiveram impacto na diminuição das complicações, na sobrevida, e na qualidade de vida, mais do que na análise evolutiva detalhada de todos os pacientes englobados na casuística. Os resultados apresentados são baseados na experiência acumulada, em 20 anos, na Universidade de Pittsburgh e foram previamente relatados em publicações sequenciais durante o período de estudo, sendo que, em muitas delas, o autor do presente trabalho teve participação ativa na autoria (Anexo E).

Este estudo engloba o período de aproximadamente 20 anos, durante o qual foram realizados 551 transplantes em 496 pacientes.

A modalidade de enxerto a ser transplantado dependeu das características clínicas do receptor.

A média do tempo de isquemia fria foi de $7,5 \pm 1,7$ horas.

Destes transplantes, 51% dos enxertos continham fígado e 49% não. A causa da falência hepática exigindo transplante fígado-intestino ou multivisceral foi consequência de nutrição parenteral de longa duração em 78% dos casos.

Dos 496 pacientes, 243 (44%) receberam intestino isolado, 12 (2%) receberam intestino-pâncreas, 160 (29%) receberam fígado-intestino, 109 (19%) receberam enxerto multivisceral e 36 (6%) receberam enxerto multivisceral modificado.

A principal indicação para transplante ($n=468$, 94%) foi falência de NPT. Os pacientes restantes ($n=28$, 6%) tinham doença abdominal complexa, como por exemplo, trombose portomesentérica extensa, fístulas enterocutâneas múltiplas com incapacidade de tratamento por terapia convencional.

As principais causas de falência intestinal foram: trombose vascular ($n=97$, 34%), doença de Crohn ($n=51$, 18%), dismotilidade gastrointestinal ($n=23$, 8%), doenças neoplásicas ($n=23$, 8%), complicações sérias de cirurgia para obesidade ($n=8$, 3%) e outras causas ($n=84$, 29%) em adultos. Em crianças, as principais causas foram: gastrosquise ($n=50$, 24%), vôlvulo ($n=50$, 24%), enterocolite necrotizante ($n=23$, 11%), atresia intestinal ($n=21$, 10%), pseudo-obstrução ($n=21$, 10%) e outras causas ($n=45$, 21%).

Os pacientes foram transplantados em média $36,7 \pm 45,1$ meses após o início da NPT.

Os resultados observados na presente casuística de 551 transplantes mostraram a mesma tendência descrita na publicação referente aos primeiros 500 transplantes.⁴

Para enxertos de intestino isolado, transplante precoce, definido pela duração de NPT

menor do que 12 meses, foi associado a melhor sobrevida.

A técnica de drenagem venosa do enxerto, se portal ou sistêmica, não afetou significativamente a sobrevida, ou as causas de perda do enxerto, independente do período de realização do transplante ou do tipo de imunossupressão.⁴

Transplante concomitante de rim foi realizado em oito pacientes pediátricos e 11 adultos.

Recorrência da doença que foi a indicação para o transplante ocorreu em 17% dos pacientes com neoplasias, 8% com doença de Crohn, 8% com dismotilidade, e 4% dos pacientes com trombose vascular.

Não houve nenhum caso de perda de enxerto em pacientes transplantados para tratamento de doença de Crohn ou de síndrome neoplásica.

A série de 500 transplantes publicada em 2009,⁴ mostrou que o índice de rejeição aguda nos primeiros 90 dias pós-transplante variou de 50% a 75% dependendo do tipo de protocolo de imunossupressão. Nesta mesma série, 15% dos enxertos evoluíram com rejeição crônica. Os enxertos de intestino isolado e multivisceral modificado apresentaram maior risco de perda devido à rejeição quando comparados com os enxertos contendo fígado.

A autonomia funcional do enxerto intestinal foi comprovada pela retirada da NPT quatro a seis semanas após transplante.

PTLD ocorreu em 61 pacientes: 45 (21%) crianças e 16 (5%) adultos.

No período de maio de 1990 a junho de 2001, 168 receptores de transplante intestinal (86 crianças e 82 adultos) foram estudados com o intuito de verificar o risco de desenvolvimento de neoplasia maligna *de novo*. Sete (4,2%) pacientes desenvolveram neoplasia não linfóide, com risco cumulativo de 3% em cinco anos e 28% em dez anos. Esta incidência é 8,7 vezes maior que a observada na população geral ($p < 0,01$).¹²⁷

GVHD foi observada em 40 (8%) dos pacientes, vinte e oito crianças (13%) e doze adultos (4%). A incidência por modalidade de enxerto foi: intestino isolado ($n=12$, 6%), fígado-intestino ($n=11$, 8%), multivisceral ($n=12$, 14%) e multivisceral modificado ($n=3$, 10%). O diagnóstico foi confirmado por biópsia em 73% dos casos.

6.1 Período de maio de 1990 a abril de 2000

O primeiro transplante de intestino isolado realizado na Universidade de Pittsburgh ocorreu em maio de 1990. Quatro anos depois, em maio de 1994, depois de terem sido realizados 66 transplantes em 62 pacientes, o programa de transplantes foi interrompido devido às altas taxas de morbimortalidade.

6.1.1 Reinício da atividade e modificação do protocolo de imunossupressão

No período inicial a imunossupressão era feita com tacrolimo e corticosteroides.

Em janeiro de 1995, foram retomados os transplantes com protocolo de infusão de células da medula óssea do doador por via intravenosa nas primeiras horas após transplante, quando disponíveis, com a intenção de induzir tolerância imunológica ao enxerto. Este protocolo foi mantido por mais de oito anos, tendo sido interrompido em março de 2003.

A sobrevida de enxertos nos quais a medula óssea do doador foi infundida (n = 71) na tentativa de induzir tolerância não diferiu daquela dos enxertos controle ($p > 0,08$).⁴

Em maio de 1995 foi introduzida nova alteração do protocolo de imunossupressão. Indução com ciclofosfamida, em adição ao tacrolimo e corticosteroides, foi adotada. Em maio de 1998, a ciclofosfamida foi substituída pelo daclizumab. Em julho de 2001, ocorreu nova alteração do regime de imunossupressão com a adoção do protocolo de pré-condicionamento.

6.1.2 Irradiação do enxerto

Em abril de 2000, foi iniciado protocolo de irradiação ex vivo do enxerto na dose de 750 cGy associada a infusão de células da medula óssea do doador. Um total de 44 enxertos foram irradiados logo após a cirurgia em *back table*.⁴

A sobrevida de enxertos irradiados não diferiu daquela dos enxertos controle, não submetidos a irradiação.⁴

6.1.3 Reconstrução vascular

A evolução técnica desse período, associada às alterações nos protocolos de imunossupressão, foi a modificação técnica na confecção das anastomoses vasculares do enxerto pela utilização de enxertos de interposição na forma de condutos. Essa modificação diminuiu a ocorrência de complicações isquêmicas, estenóticas, trombóticas, e hemorrágicas.

Os condutos vasculares de extensão tornaram-se a técnica padrão definitiva.^{70, 71}

Nova modificação técnica ocorreu, ao se anastomosar o conduto arterial à aorta do receptor antes de trazer o enxerto para o campo cirúrgico, facilitando a realização da anastomose, por ser feita em plano mais superficial, com menor tensão na linha de sutura, reduzindo o tempo de isquemia quente.

A reconstrução do pedículo vascular do enxerto com interposição de condutos arterial e venoso permitiu melhor acomodação dos órgãos transplantados na cavidade abdominal do receptor.

Além disso, passou-se a realizar, preferencialmente, drenagem venosa do enxerto ao sistema venosa porta nativo, por anastomose da veia mesentérica superior do enxerto ao coto da veia mesentérica superior, à junção esplenomesentérica ou à veia esplênica.

Um dos receptores de intestino isolado, que desenvolveu encefalopatia, foi tratado com sucesso por conversão da anastomose venosa da VMS do enxerto com a veia cava em anastomose termino-lateral entre a VMS e a veia porta nativa.

6.1.4 Reconstrução do trato gastrointestinal

Desde o primeiro transplante de intestino realizado na Universidade de Pittsburgh em 1990⁴⁷, a continuidade do trato digestivo vem sendo restabelecida com anastomoses proximal e distal. Nos primeiros cinco pacientes, após as anastomoses proximal e distal, ambas as extremidades do enxerto intestinal eram exteriorizadas na forma de uma chaminé com o intuito de descomprimir o intestino e permitir monitorização clínica, endoscópica e histológica do enxerto. A partir do quinto paciente a ostomia proximal foi substituída pela criação de jejunostomia por cateter para descompressão e nutrição enteral usando a técnica de Witzel, associada ou não a gastrostomia pela técnica de Stamm, com o intuito de melhorar os sintomas de retardo de esvaziamento gástrico.

As formas das anastomoses intestinais variaram: terminolateral, láterolateral ou terminoterminal.

A criação de jejunostomia e ileostomia é a prática atual na Universidade de Pittsburgh. A modalidade de ileostomia varia. Ileostomia em chaminé (Bishop-Koop) é a forma mais comum. Nos pacientes com história de proctocolectomia prévia é feita ileostomia terminal, e nos pacientes com anastomoses distais subótimas, ileostomia protetora em alça é a preferida.

Colecistectomia foi realizada em todos os enxertos e receptores.

6.1.5 Transplante de cólon

Segmento de cólon direito, associado ou não a segmentos de extensões variáveis de cólon transverso, foi incluído ao enxerto intestinal isolado ou combinado entre novembro de 1992 e novembro de 1993, na tentativa de reduzir os problemas de motilidade, drenagem elevada pela ileostomia e diarreia. Nos primeiros pacientes que receberam cólon, colostomia transversa terminal do enxerto foi criada. Nos pacientes seguintes, associada à colostomia transversa terminal foi criada ileostomia à Bishop-Koop.

O cólon não fez parte do enxerto intestinal em 30 pacientes, transplantados entre maio

de 1990 e outubro de 1992, na Universidade de Pittsburgh.

Nos primeiros quatro anos da década de 1990, cinco dos 15 pacientes transplantados com uma das modalidades de enxerto de intestino na Universidade de Pittsburgh, receberam um segmento de cólon em continuidade.^{78,126}

A adição do cólon ao enxerto foi abandonada quando da interrupção das atividades de transplante em 1994, devido a taxas significativamente inferiores de sobrevida do enxerto comparada aos enxertos sem cólon. Também, a adição do cólon aumentou a taxa de infecção e a mortalidade. Esta diferença foi observada tanto em adultos quanto em crianças.^{128,129}

A técnica de reconstrução colônica a *pull-through*, quando o cólon fez parte do enxerto, foi empregada em dois pacientes pediátricos, com diagnóstico de polipose colônica familiar e doença de Hirschsprung, respectivamente, no início deste estudo.^{70,126,130}

O fechamento de ileostomias temporárias ocorreu a partir do sexto mês em enxertos estáveis, funcionantes e sem rejeição. A via de acesso para a cirurgia de fechamento da ileostomia consiste em incisão circular em torno da ostomia, ao invés de laparotomia clássica, sempre que possível.

6.1.6 *Shunt* portocava no transplante de fígado-intestino

No início da experiência com transplantes de fígado-intestino na Universidade de Pittsburgh, *shunt* portocava era criado no início da cirurgia do receptor para descompressão venosa do bloco espleno-pancreatico-duodenal e estômago nativos. A intenção dessa tática cirúrgica era reduzir a hipertensão portal e o sangramento durante a dissecação. Ao final da cirurgia o *shunt* portocava era desfeito e anastomose da veia porta nativa ao sistema porta do enxerto era realizada.

Em 1995, devido à ocorrência de trombose da veia porta do enxerto em dois pacientes pediátricos, a prática de desconexão do *shunt* portocava após a reperusão do enxerto seguida de anastomose porto-portal foi abandonada na Universidade de Pittsburgh. A partir de então, os *shunts* portocava continuam a ser feitos, mas são mantidos intactos definitivamente.⁸¹

6.1.7 Embolização pré-operatória de artérias nativas ou do enxerto

Em alguns dos casos que requereram retransplante e em pacientes nos quais era previsível ocorrência de sangramento abundante na remoção dos órgãos nativos, embolização das artérias viscerais era realizada imediatamente antes da cirurgia. Em casos selecionados essa técnica é particularmente útil no retransplante porque facilita a distinção entre os órgãos nativos e os do

enxerto.^{70, 131}

6.1.8 Enxerto multivisceral modificado

Em janeiro de 1995, foi descrito, pela primeira vez, transplante multivisceral modificado em um paciente pediátrico desta casuística. Nesta modificação técnica, que consistiu em transplantar enxerto multivisceral sem o fígado, a veia porta do doador foi anastomosada diretamente à veia porta nativa.

6.1.9 Manutenção da integridade da via biliar no enxerto fígado-intestino

Fístulas biliares resultando em peritonite, septicemia e morte foram registradas em dois pacientes pediátricos na Universidade de Pittsburgh. Estas complicações motivaram a modificação da técnica cirúrgica do transplante de fígado-intestino utilizada até então. A modificação consistiu de manutenção da integridade da via biliar do enxerto excluindo a necessidade de reconstrução biliar, técnica padrão até então⁵

A adoção desta tática cirúrgica resultou em redução das complicações biliares, porém, foi verificada ocorrência de fistula pancreática do enxerto.

6.1.10 Manutenção da totalidade do pâncreas no enxerto fígado-intestino

A ocorrência de complicações pancreáticas motivou alteração adicional, na qual, além da manutenção da integridade da via biliar, a totalidade do pâncreas era mantida no enxerto. Esta é a técnica utilizada até os dias atuais.⁶⁹

6.1.11 Redução do volume do enxerto

Na população pediátrica, o comprimento do enxerto intestinal foi reduzido em 38 enxertos e em sete enxertos fígado-intestino, o fígado foi bipartido ou reduzido.⁴

Em 17 dos 38 enxertos, o intestino foi reduzido em média 1,3 m (0,2 a 2,4 m) deixando o intestino remanescente com 2,2 m (1,1 a 3 m).¹³² Nos 21 restantes as medições não foram realizadas.

Técnica cirúrgica de retirada de enxerto de fígado-intestino mantendo as estruturas vasculares e biliares do segmento lateral esquerdo do fígado em continuidade com o enxerto

composto e transplantando a porção direita do fígado em outro receptor foi descrita em 1998.¹²²

6.1.12 Transplante intestino-pâncreas

O transplante de intestino-pâncreas em bloco foi realizado, pela primeira vez, em 1997, na Universidade de Pittsburgh e descrito por Abu-Elmagd, em 2000.⁶⁹ No período de maio de 1990 e maio de 2010, 12 pacientes receberam esta modalidade de enxerto.

6.1.13 Reconstrução biliar no transplante de intestino-pâncreas

Oito dos nove pacientes que receberam enxerto intestino-pâncreas não necessitaram de nenhuma intervenção cirúrgica sobre a via biliopancreática nativa.

Um paciente requereu alteração técnica inovadora que consistiu de anastomose colédococolociana término-terminal. A indicação de transplante neste paciente foi síndrome do intestino curto causada por trombose mesentérica extensa que requereu a retirada da segunda porção do duodeno e da papila de Vater.

6.1.14 Resumo da evolução técnica no período de maio de 1990 a abril de 2000

- 1- adoção dos condutos vasculares de extensão;
- 2- a drenagem venosa do enxerto passou a ser feita preferencialmente no sistema venoso porta do receptor;
- 3- o *shunt* portocava nativo nos casos de transplante fígado-intestino foi mantido em definitivo;
- 4- embolização pré-operatória de artérias nativas ou do enxerto;
- 5- enxerto multivisceral modificado;
- 6- manutenção da integridade da via biliar no enxerto fígado-intestino;
- 7- manutenção da totalidade do pâncreas no enxerto fígado-intestino;
- 8- redução do volume do enxerto;
- 9- enxerto fígado-intestino e multivisceral com partição do fígado;
- 10- transplante intestino-pâncreas;
- 11- reconstrução biliar no transplante de intestino-pâncreas.

Durante este período, de maio de 1990 a abril de 2000, 143 transplantes foram realizados em 135 pacientes.

Dos 135 pacientes, 53 (37%) receberam intestino isolado, 1 (0,7%) receberam intestino-pâncreas, 69 (48,3%) receberam fígado-intestino, 4 (3%) receberam enxerto multivisceral modificado e 16 (11%) receberam enxerto multivisceral.

6.2 Período de maio de 2000 a maio de 2010

6.2.1 Transplante multivisceral

Dois pacientes submetidos a transplante multivisceral em abril de 2005 e em março de 2006, para tratamento de dismotilidade gastrointestinal e disfunção hepática irreversível pelo uso de NPT por tempo prolongado tiveram o bloco espleno-pancreato-duodenal nativo preservado. A drenagem venosa dos órgãos nativos foi feita por meio da criação de *shunt* portocava definitivo aplicando o mesmo princípio da técnica do transplante multivisceral modificado.

6.2.2 Transplante multivisceral modificado

Na técnica original do transplante multivisceral modificado, descrita por Todo (Figura 4-6) e utilizada na Universidade de Pittsburgh, entre 1993 e 1999, o fígado era o único órgão nativo preservado. Duodenopancreatectomia total, incluindo o baço em associação com a gastrectomia subtotal, eram realizadas. A reconstrução vascular era realizada por meio de anastomose porto-portal término-terminal. A reconstrução arterial era realizada por meio de enxerto de interposição e a reconstrução da via biliar por meio de anastomose colédoco-coledociana término-terminal protegida por dreno de Kehr. A reconstrução da continuidade do tubo digestivo consistia de anastomoses gastrogástrica e íleo-sigmoide.

Em julho de 1999, importante modificação da técnica do transplante multivisceral modificado foi introduzida na Universidade de Pittsburgh e publicada em 2001.⁸¹ Nesta nova proposição, o bloco espleno-pancreato-duodenal do receptor era preservado como no transplante fígado-intestino.

Outra variação técnica do transplante multivisceral modificado, descrita em janeiro de 2001, consistiu em preservação do baço, mesmo nos casos em que duodenopancreatectomia total do receptor era realizada. Com a ressecção total do duodeno, a reconstrução biliar é feita por anastomose colédoco-coledociana.⁸¹

6.2.3 Transplante de cólon

O transplante de segmento de cólon em bloco com as diferentes modalidades de enxerto de intestino, que havia sido suspenso em 1994, voltou a ser adotado na Universidade de Pittsburgh em maio de 2008. Nesses pacientes não houve aumento da incidência de infecção ou aumento da taxa de mortalidade.⁴

Reconstrução colônica por meio da técnica de *pull-through* adotada nos primeiros quatro anos de atividade, voltou a ser realizada em maio de 2008, em paciente adulto, com intestino curto secundário a complicações de doença de Crohn.¹³³

6.2.4 Manutenção de conduto colônico previamente anastomosado ao duodeno.

Conduto colônico previamente anastomosado ao duodeno nativo passou a ser mantido durante a reconstrução do trato digestivo (dados não publicados).

6.2.5 CMV e imunossupressão

Após julho de 2001, com os avanços do conhecimento em imunologia e infectologia, o uso mais liberal de doadores citomegalovírus (CMV) positivos constituiu conduta que não comprometeu a melhora dos resultados observados com as modificações introduzidas na técnica cirúrgica.

6.2.6 Preservação do enxerto

Nesse período foi verificado que o tipo de solução de preservação dos órgãos não alterou a sobrevida dos enxertos ($p > 0,05$).

6.2.7 Resumo da evolução técnica no período de maio de 2000 a maio de 2010

- 1- preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal nativo no transplante multivisceral modificado;

- 2- preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal nativo no transplante multivisceral;
- 3- duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos com preservação do baço no transplante multivisceral modificado;
- 4- inclusão opcional do cólon em todas as modalidades de enxerto de intestino, para os pacientes previamente submetidos a colectomia subtotal ou total com preservação do mecanismo esfínctérico anal;
- 5- manutenção de conduto colônico previamente anastomosado ao duodeno nativo.

Durante este período, de maio de 2000 a maio de 2010, 408 transplantes foram realizados em 361 pacientes.

Dos 361 pacientes 186 (45,6%) receberam intestino isolado, 6 (1,5%) receberam intestino-pâncreas, 91 (22,3%) receberam fígado-intestino, 32 (7,8%) receberam enxerto multivisceral modificado e 93 (22,8%) receberam enxerto multivisceral.

6.3 Complicações

6.3.1 Complicações vasculares

Com o estabelecimento do transplante de intestino e suas modalidades técnicas como tratamento de escolha da insuficiência intestinal, as complicações vasculares no pós-operatório imediato e tardio emergiram como complicações muitas vezes de alto risco, principalmente em receptores de enxertos combinados de intestino (fígado-intestino, intestino-pâncreas, multivisceral e multivisceral modificado).

Complicações arteriais

Nos primeiros 500 transplantes desta série,⁴ complicações técnicas significativas foram documentadas em 38 (7,6%) transplantes. Essas complicações relacionadas a problemas técnicos nas cirurgias do doador ou do receptor foram: 6 complicações desastrosas da cirurgia do doador ou do receptor, 14 trombozes vasculares completas ou parciais (12 arteriais, 2 de veias hepáticas), 7 pseudoaneurismas de conduto arterial e 11 fistulas biliares ou gastrointestinais. Em 22 destes pacientes (57,9%) a complicação foi fatal.

O conduto arterial simples de artéria ilíaca ou de artéria carótida do doador utilizado para estabelecimento do influxo arterial para enxerto de intestino isolado ou intestino-cólon, assim

como, a alternativa de conduto arterial bifurcado, utilizando artéria ilíaca para revascularização arterial de enxerto intestino-pâncreas, raramente apresentam complicações técnicas.

A reconstrução arterial em *back table* de enxertos compostos, intestino-pâncreas, fígado-intestino, multivisceral, ou multivisceral modificado é normalmente realizada por meio de anastomose de conduto arterial de grande calibre proveniente da aorta torácica descendente do doador com *patch* de Carrel, único, envolvendo as origens do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior. Esse tipo de reconstrução é mais complexo e sujeito a maior incidência de complicações técnicas. Nesta técnica de arterialização do enxerto um conduto arterial é anastomosado ao *patch* de Carrel em cirurgia de *back table*. Um segundo conduto arterial de aorta torácica descendente do doador, é anastomosado à aorta abdominal supracelíaca ou infrarrenal do receptor antes da transferência do enxerto para o receptor. Desta forma, são utilizadas três anastomoses vasculares em série para completar a revascularização arterial do enxerto, aumentando o risco de complicações decorrentes da técnica cirúrgica.

- **Desvascularização mural do enxerto arterial**

O excesso de dissecação da adventícia, ou de tração aplicada nos condutos arteriais durante a cirurgia de retirada no doador, ou durante a cirurgia em *back table* pode resultar em comprometimento irreversível do *vasa vasorum* com consequências imediatas ou tardias. O enxerto arterial excessivamente dissecado é destituído do tecido frouxo ao seu redor, apresenta aparência brilhante e excessivamente branca. Após a reperusão não se observa perfusão mural e, nos casos extremos, como em um receptor desta casuística, o conduto arterial de carótida do doador apresentou coloração enegrecida. Este enxerto foi prontamente substituído por um enxerto de artéria ilíaca do mesmo doador. O comprometimento da vascularização mural de um enxerto arterial predispõe ao enfraquecimento do vaso e ao desenvolvimento de pseudoaneurisma.

- **Trombose parcial do enxerto arterial**

Trombose parcial do enxerto arterial foi observada em receptores de enxertos com reconstrução utilizando o *patch* de Carrel. A Figura 6-1 ilustra trombose parcial de enxerto arterial.

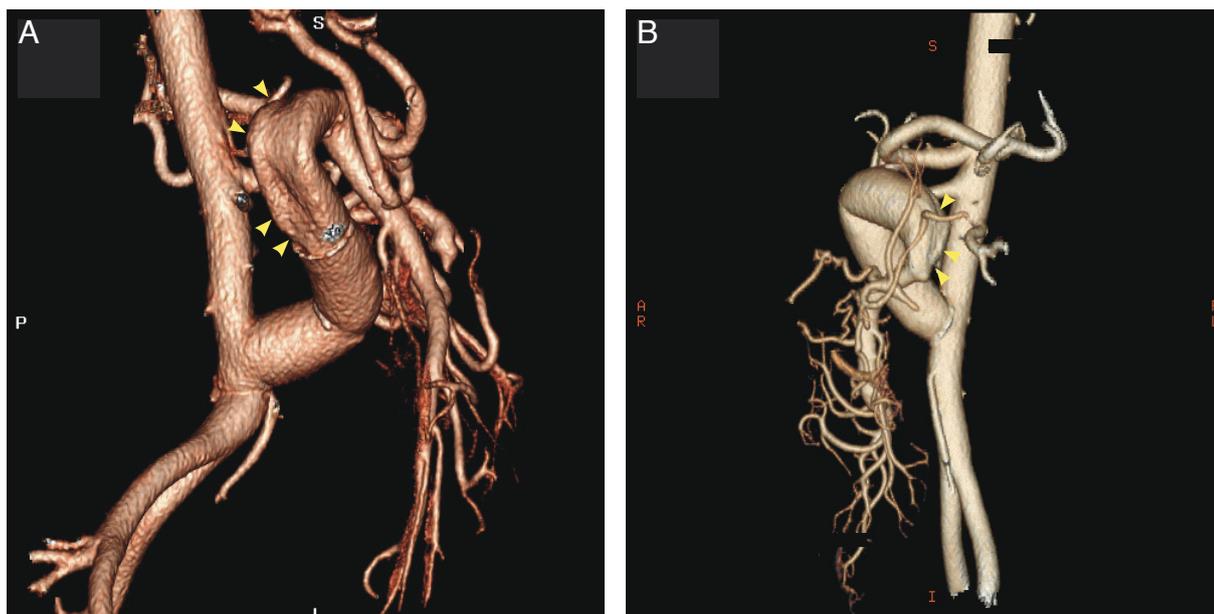


Figura 6-1 – Trombose parcial de enxerto arterial. A- Angulação e trombose parcial do conduto arterial em reconstrução tridimensional de angiografia por tomografia computadorizada em transplante fígado-intestino. B- Trombose parcial do *patch* de Carrel com trombose completa do tronco celíaco e perviedade da artéria mesentérica superior.

O desenvolvimento de trombozes parciais do enxerto arterial em receptores de enxertos combinados de intestino está relacionado com a alta incidência de distúrbios de coagulação observados nesta população de pacientes. Quando referidos para transplante, estes pacientes frequentemente já tem diagnóstico estabelecido de trombofilia, ou este diagnóstico é feito durante a avaliação pré-transplante. Estes pacientes são mantidos em tratamento com warfarina após o transplante e, não raramente, mesmo estando anticoagulados em níveis terapêuticos, complicações trombóticas do enxerto arterial foram observadas. Pacientes que apresentam eventos trombóticos mesmo estando anticoagulados foram mantidos com associação de medicamentos anticoagulantes.

Avaliação rotineira do enxerto arterial foi realizada por meio de angiografia por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética com reconstrução tridimensional e, menos frequentemente, por angiografia convencional. Estas avaliações radiológicas são necessárias porque os pacientes com trombose parcial podem ser assintomáticos. A detecção precoce por métodos de imagem permitiu o tratamento antes do estabelecimento de trombose completa.

O tratamento dos pacientes com trombose parcial do conduto arterial com comprometimento do fluxo sanguíneo para o enxerto consistiu de infusão arterial contínua de plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) com avaliações repetidas por arteriografias. O tratamento com (rt-PA) foi seguido de anticoagulação com heparina intravenosa, ou heparina

de baixo peso molecular por via subcutânea, seguida de warfarina sódica indefinidamente.

O tratamento cirúrgico da trombose do conduto arterial foi realizado em receptores de enxerto de intestino isolado ou de enxerto combinado de intestino, que apresentaram trombose da artéria mesentérica superior com isquemia irreversível do enxerto intestinal. Nesses casos, a totalidade do enxerto de intestino isolado ou o componente intestinal de enxerto combinado foi removido na tentativa de salvar o paciente.

- **Pseudoaneurisma do enxerto arterial**¹³⁴

O desenvolvimento de pseudoaneurisma associado ou não a trombo não-oclusivo, quando suspeitado foi confirmado por meio de exames radiográficos. A complexidade da anatomia e a dificuldade da abordagem cirúrgica do abdômen destes pacientes requereu abordagem concomitante por via endovascular e abdominal. Três receptores de enxerto multivisceral desenvolveram pseudoaneurisma da porção distal do enxerto arterial, em torno do *patch* de Carrel, complicados por sangramento. Estes pacientes foram tratados por abordagem endovascular e cirúrgica. Um cateter endovascular com balão foi introduzido, por via femoral, e utilizado para controle intermitente do fluxo sanguíneo através do enxerto arterial, permitindo a equipe cirúrgica reparar o pseudoaneurisma sem o risco de exsanguinação (Figura 6-2).

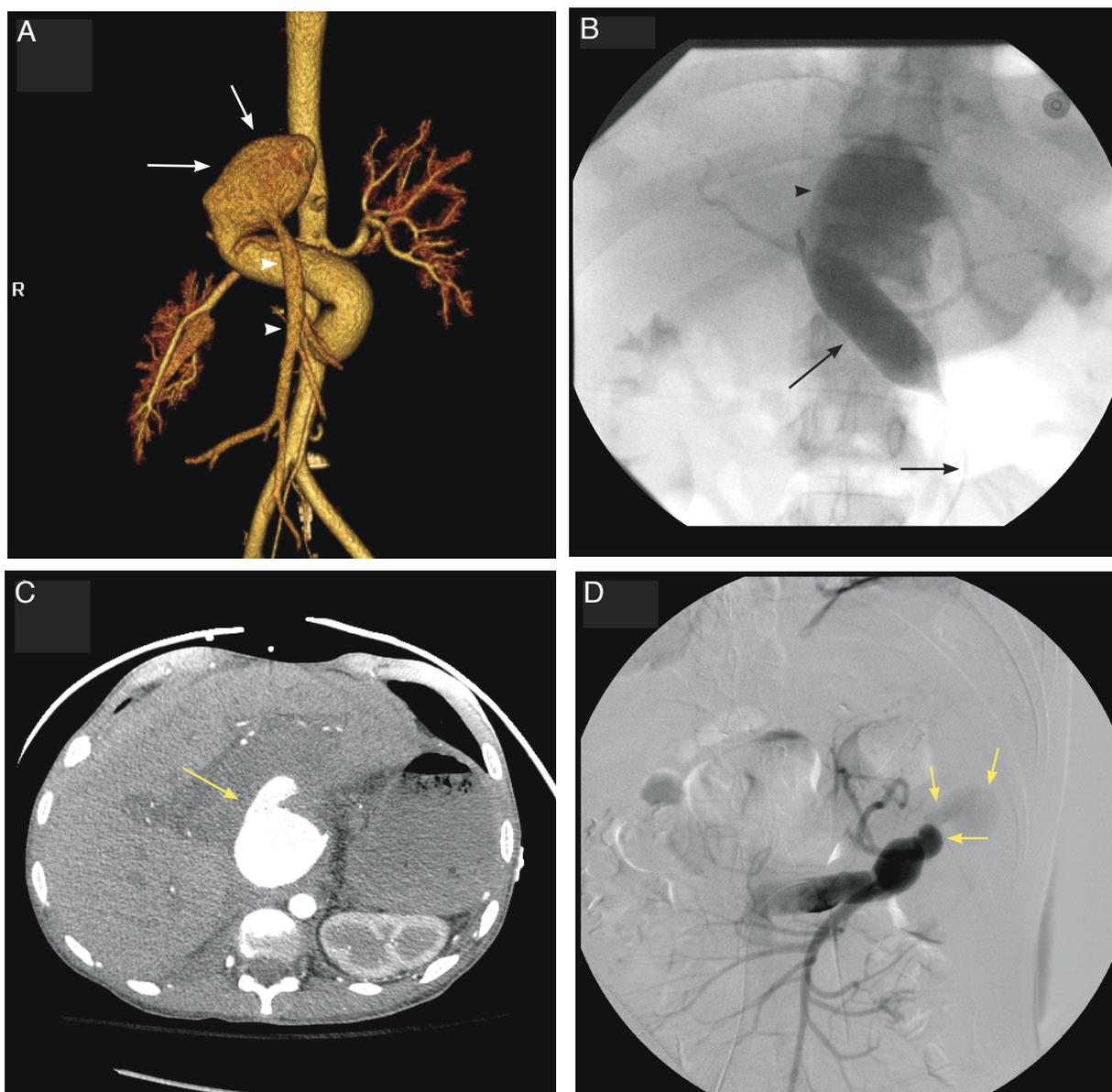


Figura 6-2 - Pseudoaneurisma arterial. A- Pseudoaneurisma de *patch* de Carrel (setas) em receptor de enxerto multivisceral. B- Diagnóstico confirmado por arteriografia demonstrando sangramento ativo. Balão endovascular para controle temporário. O sangramento foi controlado cirurgicamente. C- Tomografia computadorizada em receptor de enxerto multivisceral demonstrando pseudoaneurisma de *patch* de Carrel (seta) com sangramento ativo e hematoma. D- Arteriografia confirmando o sangramento (setas).

Um paciente receptor de enxerto multivisceral com influxo arterial do enxerto por meio de anastomose de enxerto em posição supracelíaca desenvolveu hemorragia digestiva alta. Arteriografia demonstrou sangramento no território da artéria gástrica esquerda, a qual foi embolizada. Posteriormente o paciente desenvolveu hemorragia digestiva incontrolável e faleceu. Exame de necrópsia demonstrou comunicação entre o enxerto arterial e o estômago transplantado.

- **Pseudoaneurisma de coto de tronco celíaco ou de coto de enxerto arterial do primeiro transplante.**

Um paciente desenvolveu um pseudoaneurisma do coto de tronco celíaco nativo após transplante multivisceral e devido a outras comorbidades séricas não se tentou reparo endovascular.

Outro paciente desenvolveu pseudoaneurisma do coto de enxerto arterial, anastomosado à aorta infrarrenal, do primeiro transplante multivisceral. O paciente havia recebido um segundo enxerto multivisceral com anastomose arterial na aorta supracelíaca. Este pseudoaneurisma foi tratado com sucesso por via endovascular e colocação de *stent* (Figura 6-3 A e B)

- **Pseudoaneurisma em prótese aórtica-bifemoral**

Um paciente com prótese vascular aórtica bifemoral implantada anos antes do encaminhamento para transplante multivisceral recebeu enxerto multivisceral por trombose da artéria do tronco celíaco e da mesentérica superior e evoluiu bem por sete anos, quando apresentou pseudoaneurisma do enxerto bifemoral. Esta complicação requereu tratamento pela criação de *shunt* extra-anatômico axilobifemoral, autotransplante do rim esquerdo para os vasos ilíacos e remoção da prótese aórtica bifemoral. O paciente sobreviveu por seis meses e faleceu em consequência de pneumonia.

- **Ruptura do enxerto arterial**

Um paciente receptor de enxerto multivisceral evoluiu com febre intermitente e abdômen agudo hemorrágico confirmado por tomografia computadorizada. Arteriografia demonstrou sangramento da porção média do enxerto arterial. Tentativas de oclusão do fluxo arterial do enxerto com balão endovascular foram infrutíferas e o paciente foi operado. Durante a cirurgia foi observada ruptura completa do enxerto arterial. O componente gastrointestinal do enxerto foi removido, mas o fígado foi revascularizado por meio de conduto arterial anastomosado à artéria ilíaca. Esse paciente faleceu no quinto dia pós-operatório devido a falência hepática e septicemia (Figura 6-3 C e D).

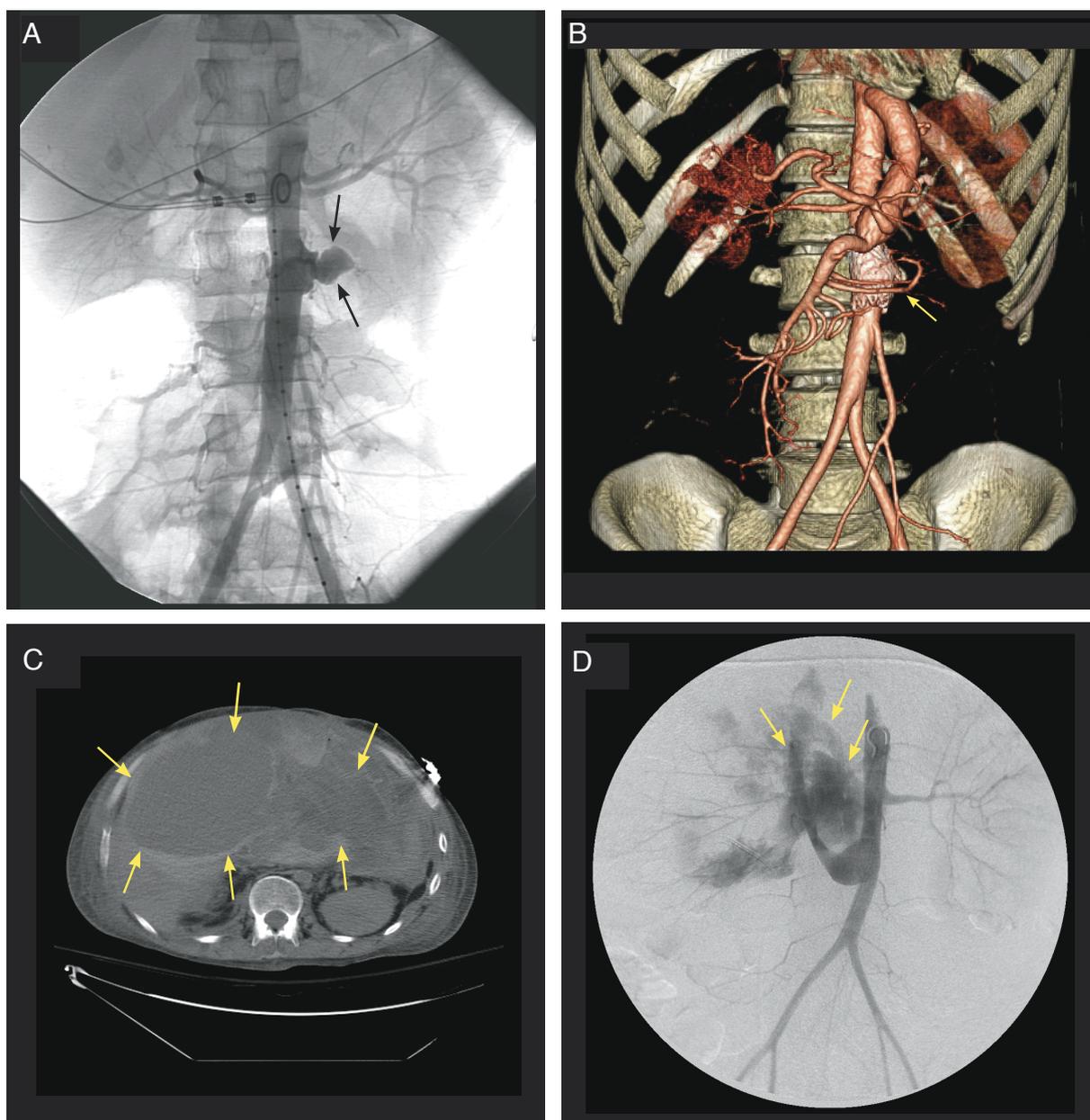


Figura 6-3 - Pseudoaneurisma de coto de enxerto arterial do primeiro transplante. A- Arteriografia demonstrando pseudoaneurisma de coto de enxerto arterial infrarrenal do primeiro transplante multivisceral. B- Reconstrução tridimensional demonstrando *stent* na aorta. Notar a posição supracelíaca do conduto arterial do segundo transplante. C- Tomografia computadorizada demonstrando grande hematoma intra-abdominal após transplante multivisceral. D- Arteriografia demonstrando ruptura parcial do conduto arterial. Este paciente foi tratado cirurgicamente com remoção do componente intestinal do enxerto.

- **Aneurisma de artérias esplâncnicas nativas.**

Um paciente recebeu enxerto de intestino isolado e apresentou recidiva de aneurisma de artéria esplênica que fora reparado antes do transplante. Este aneurisma foi tratado com sucesso, por meio de *stent* endovascular.

Complicações venosas

- **Trombose parcial do enxerto venoso**

A trombose aguda do enxerto venoso nas primeiras horas de pós-operatório de transplante intestinal ocorreu em um paciente e foi prontamente corrigida por abordagem cirúrgica com ressecção da anastomose, trombectomia e reanastomose com sucesso, sem comprometimento do enxerto.

Outro paciente, com trombose venosa parcial no primeiro mês após transplante de enxerto intestinal isolado não requereu intervenção cirúrgica e foi tratada com anticoagulação venosa seguida de anticoagulação oral com resolução do trombo.

- **Trombose completa do enxerto venoso**

A trombose venosa crônica completa de enxerto intestinal ocorreu em um caso com desenvolvimento de colaterais venosas sem comprometimento da função absorptiva do enxerto. Os pacientes podem apresentar sangramento digestivo intermitente de intensidade leve. Nos casos de sangramentos frequentes e volumosos, os pacientes devem ser retransplantados. A modalidade do enxerto do retransplante, se intestino isolado ou combinado, é determinada pela extensão da trombose venosa esplâncnica e pela função hepática. Um segundo enxerto intestinal isolado pode ser indicado no retransplante se a trombose venosa esplâncnica limita-se à veia mesentérica superior ou ao conduto venoso. Se a trombose estende-se à veia porta e existe disfunção hepática associada, enxerto fígado-intestino ou multivisceral é indicado.

- **Trombose da anastomose portoportal**

Trombose da anastomose portoportal ocorreu em duas crianças com transplante fígado-intestino. Até a ocorrência destes dois eventos trombóticos, o *shunt* portocava temporário criado durante a hepatectomia do fígado nativo, era desconectado e a veia porta nativa era anastomosada à veia porta do enxerto de forma terminolateral. Desde a ocorrência da trombose porta, a prática consistiu em manter o *shunt* portocava intacto.

- **Trombose da anastomose portocava**

A trombose do *shunt* portocava nativo e foi observada em um receptor de enxerto fígado-intestino. Este receptor desenvolveu varizes gastroduodenais nos órgãos nativos e apresentou episódios recorrentes de hemorragia digestiva leve manifestada por melena, requerendo cauterização endoscópica com cautério de argônio de varizes submucosas duodenais.

- **Trombose das veias hepáticas**

Em um receptor desta casuística, trombose completa das veias hepáticas direita e média e trombose parcial da veia hepática esquerda ocorreu apesar de o paciente estar recebendo doses terapêuticas de dois medicamentos anticoagulantes por via oral. Apesar dessa complicação o paciente evoluiu bem com funções intestinal e hepática normais.

A figura 6-4 ilustra complicações trombóticas venosas após transplantes de intestino e multivisceral em quatro pacientes.

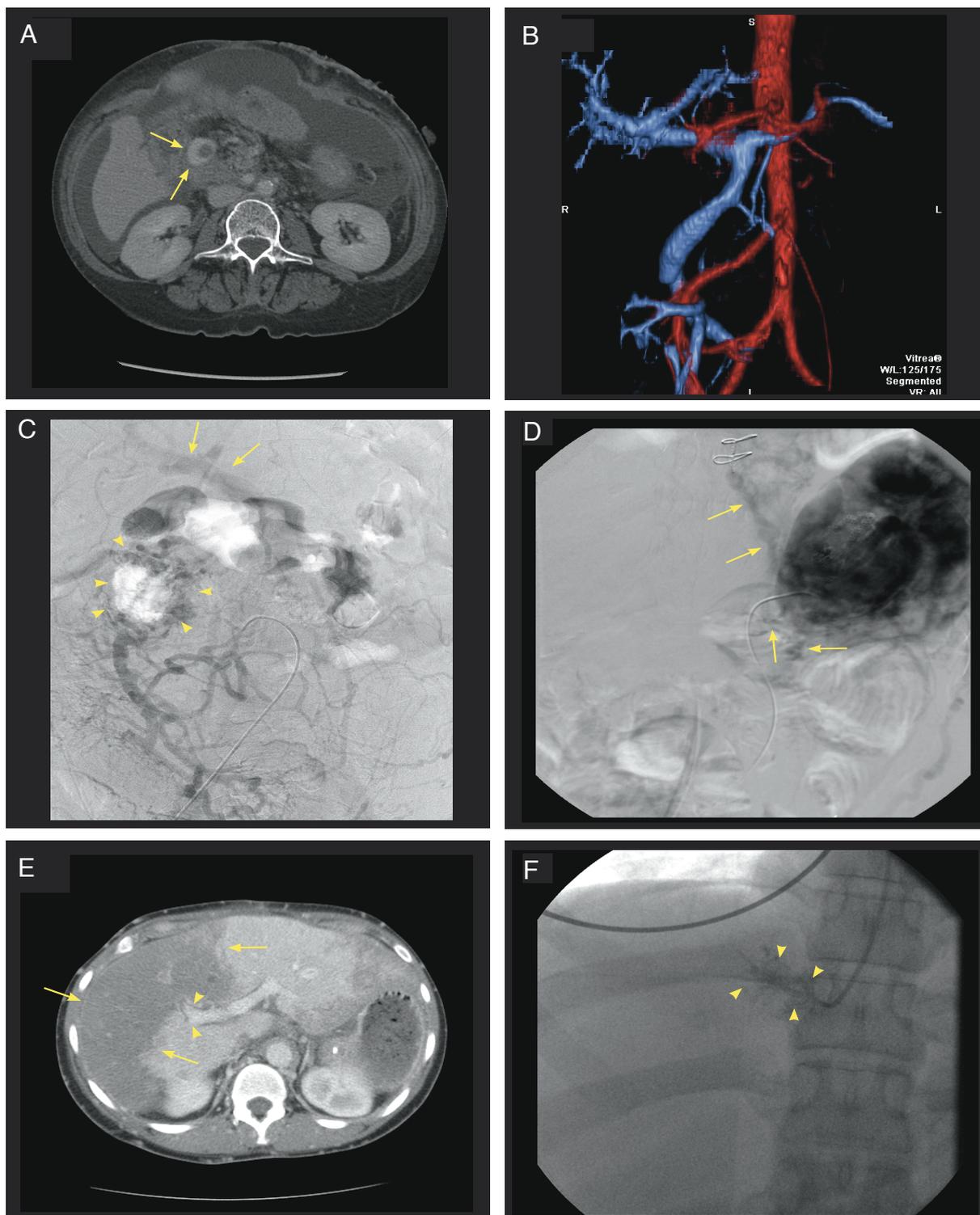


Figura 6-4 - A- Tomografia computadorizada em receptor de intestino isolado demonstrando trombose parcial do enxerto venoso (setas). B- Reconstrução tridimensional demonstrando ausência de trombo após tratamento com anticoagulante. C- Fase venosa de arteriografia da mesentérica superior em receptor de enxerto de intestino isolado demonstrando trombose completa do conduto venoso e drenagem por meio de colaterais (setas pequenas). Notar a reconstituição do fluxo na veia porta (setas grandes). D- Fase venosa de arteriografia da esplênica nativa em receptor de enxerto fígado-intestino demonstrando trombose completa da veia esplênica e do *shunt* portocava. E- Tomografia computadorizada em receptor de enxerto multivisceral demonstrando infarto venoso extenso do enxerto hepático e patência dos ramos direito e esquerdo da veia porta. F- Venograma demonstrando trombose das veias hepáticas. A indicação para o transplante deste paciente foi síndrome de Budd-Chiari.

- **Encefalopatia secundária à drenagem sistêmica do enxerto de intestino isolado**

Encefalopatia atribuída à drenagem sistêmica de enxerto de intestino isolado foi observada em dois pacientes. Um paciente foi tratado cirurgicamente e apresentou resolução do quadro de encefalopatia com a conversão da drenagem sistêmica do enxerto na veia cava inferior para drenagem portal por meio de anastomose terminolateral do enxerto venoso à veia porta nativa.

Complicações linfáticas

Ascite ou coleção quilosa volumosa em pacientes receptores de enxerto intestinal foram tratadas com dieta pobre em lipídios e drenagem percutânea intermitente guiada por ultrassonografia ou por tomografia computadorizada. A resolução completa destas coleções, foi obtida com manutenção do dreno, ao invés de drenagens repetidas. A Figura 6-5 ilustra coleções quilosas em receptores de transplante de intestino e multivisceral.

A origem de material quiloso acumulado em receptores de transplante de intestino tem duas origens: vasos linfáticos do receptor, principalmente os periaórticos, e vasos linfáticos do enxerto. Técnica cirúrgica meticulosa durante a cirurgia do doador, na cirurgia de preparação do enxerto em *back table*, e na cirurgia do receptor foram as estratégias para evitar essa complicação.

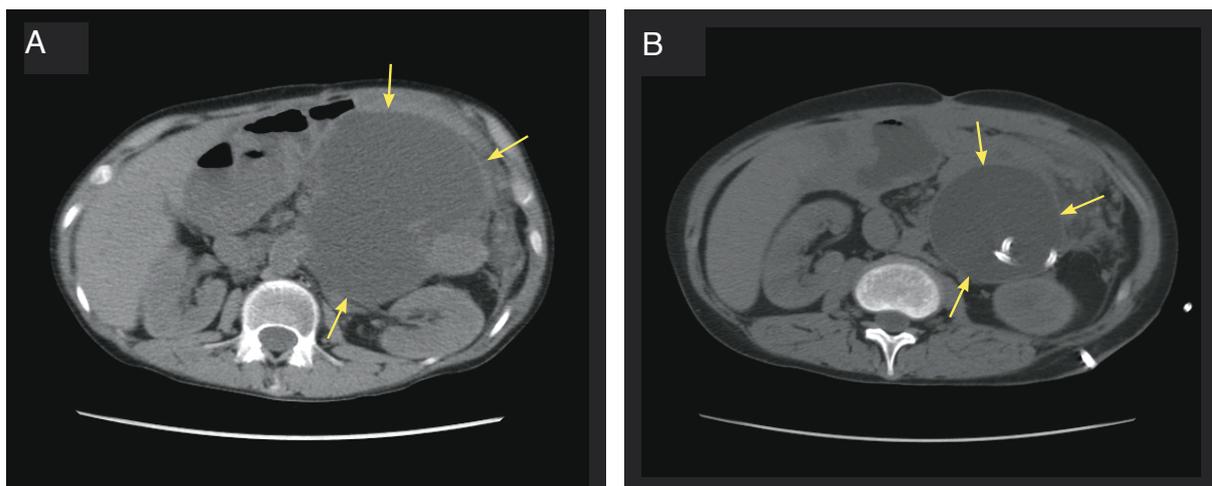


Figura 6-5 - Tomografias computadorizadas demonstrando coleções quilosas (setas) A- Em receptor de enxerto multivisceral modificado. B- Em receptor de enxerto de intestino isolado.

6.3.2 Complicações do trato gastrointestinal

Complicações gastrointestinais

- **Fístulas na anastomose gastrogástrica, na piloroplastia, no coto de duodeno nativo, na anastomose intestinal proximal, no sítio da jejunostomia, na anastomose intestinal distal e por retração da ileostomia.**

As fístulas gastrointestinais observadas, ocorreram nas linhas de sutura usadas nos diversos segmentos do trato gastrointestinal. A suspeita clínica de fistula foi feita quando febre ou hiperemia da parede abdominal foram observadas.

Fístula de piloroplastia ocorreu na primeira fase do estudo e foram corrigidas cirurgicamente. Lesões inadvertidas da mucosa durante a realização da piloroplastia foram corrigidas prontamente.

As fístulas da segunda porção do duodeno em pacientes com intestino ultracurto, com ressecção prévia das terceira e quarta porções do duodeno, e as fístulas do coto duodenal nativo, mantido como parte do bloco espleno-pancreato-duodenal, em transplantes de fígado-intestino, multivisceral modificado e multivisceral, exigiram realização de mais de uma laparotomia exploradora até controle total do extravasamento enteral.

As fístulas nas anastomoses intestinais proximal e distal foram incomuns e foram sempre tratadas cirurgicamente.

A jejunostomia de acesso foi removida e o intestino reparado nos casos em que o receptor foi reoperado frequentemente para tratamento de infecção abdominal, fistulas duodenais ou pancreatite necrotizante. O motivo desta conduta foi que vazamentos de conteúdo intestinal no sítio da jejunostomia ocorreram quase sempre em pacientes reoperados mais de uma vez.

Retração da ileostomia foi complicação infrequente, tratada cirurgicamente e refeita sem tensão.

- **Sangramento nas anastomoses digestivas e no sítio da gastrostomia**

Os sangramentos nas anastomoses digestivas foram infrequentes e limitados.

Nesta casuística observou-se aumento da incidência de sangramento intestinal nos poucos receptores nos quais as anastomoses intestinais foram feitas utilizando grampeador linear cortante a ponto de interromper a utilização de grampeadores.

- **Dismotilidade gastrointestinal**

Os pacientes que apresentaram dismotilidade gástrica ou intestinal foram tratados com criação de anastomose gastrojejunal, ou tratamento medicamentoso com procinéticos (cisaprida ou metoclopramida). O trânsito intestinal rápido foi mais comum que a gastroparesia ou constipação intestinal e foi tratado com medicamentos antidiarreicos (loperamida ou elixir paregórico).

- **Hérnia interna**

Uma paciente receptora de enxerto de fígado-intestino, desenvolveu hérnia interna tratada cirurgicamente, com boa recuperação.

Complicações biliares¹³⁵

Complicações biliares foram observadas em 20 pacientes.

- **Fístula e estenose na anastomose biliodigestiva**

O desenvolvimento de complicações pancreatobiliares no transplante de fígado-intestino

tornou-se evento raro com a evolução da técnica cirúrgica durante este estudo. A técnica adotada entre 1990 e 1998, consistia da realização de duodenopancreatectomia total do enxerto e reconstrução da via biliar por meio de anastomose bílio-digestiva coledocojunal. Três pacientes apresentaram fistulas biliares com esta modalidade de reconstrução. A modificação da técnica cirúrgica em 1999, com preservação do duodeno e segmento da cabeça do pâncreas do enxerto, teve o objetivo de evitar as complicações da anastomose biliodigestiva. No entanto, o primeiro paciente no qual essa técnica foi adotada apresentou fistula do coto pancreático. Em 2000, todo o pâncreas do enxerto passou a ser preservado, com resultados superiores em relação às complicações biliodigestivas.

A preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal nativo a partir do ano 2000, mantendo a integridade das vias biliar e pancreática, contribuiu ainda mais para redução na incidência de fistulas e estenoses biliares e digestivas.

- **Fístula na anastomose coledococoledociana**

A anastomose coledococoledociana, entre o colédoco nativo e o colédoco do enxerto, foi realizada no transplante de enxerto multivisceral modificado, no qual duodenopancreatectomia total dos órgãos nativos, com ou sem preservação do baço era necessária. Em dois pacientes, ocorreu fistula desde anastomose, mesmo com proteção por dreno biliar de Kehr.

- **Disfunção do esfíncter de Oddi**

A disfunção do esfíncter de Oddi foi observada em nove receptores de enxerto intestino-pâncreas, fígado-intestino, multivisceral modificado e multivisceral. Os exames laboratoriais demonstraram acometimento das funções hepática e pancreática, associado ou não a colangite aguda e/ou pancreatite aguda. O tratamento consistiu em esfíncterotomia por meio de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e colocação de *stents* na via biliar e/ou pancreática (Figura 6-6).

Quando o pâncreas do enxerto apresentava a anomalia *pancreas divisum*, a incidência de pancreatite foi mais frequente.

- **Litíase biliar**

Litíase da via biliar nativa, ou do enxerto ocorreu em seis pacientes. O tratamento consistiu de esfíncterotomia via colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, remoção de

cálculos biliares ou de barro biliar e colocação de *stent*.

Complicações pancreáticas¹³⁵

No transplante de intestino isolado o fígado, estômago, baço, pâncreas e duodeno nativos são preservados. Estes pacientes mantêm intactos as vias biliares, duto pancreático e a papila de Vater nativos. Desta forma, o risco de desenvolvimento de complicações pancreatobiliares é pequeno.

Complicações pancreatobiliares foram observadas em 44 (16%) receptores de enxertos compostos.

As complicações pancreatobiliares foram mais frequentes em receptores de enxerto multivisceral e multivisceral modificado (25%) quando comparados com os receptores de enxerto fígado-intestino (9%; $p < 0,05$).

O tratamento das complicações pancreatobiliares requereu abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgiões, endoscopistas e radiologistas intervencionistas.

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada foi utilizada para diagnóstico e tratamento da disfunção do esfíncter de Oddi, de litíase biliar e de pancreatite aguda recorrente. Abordagens endoscópica e cirúrgica foram necessárias na maioria dos casos de fístulas pancreáticas. Intervenção cirúrgica foi realizada em pacientes com pancreatite necrohemorrágica.

Complicações pancreáticas foram observadas em 19 pacientes. Treze pacientes desenvolveram pancreatite aguda, sendo pancreatite necro-hemorrágica em sete e pancreatite edematosa em seis. Seis pacientes desenvolveram fístulas pancreáticas.

- **Fístula da cabeça do pâncreas**

No processo de evolução da técnica cirúrgica do transplante de enxerto fígado-intestino, a preservação do duodeno e segmento da cabeça do pâncreas do enxerto foi adotada em 1999. No entanto, o primeiro paciente na qual esta técnica foi adotada apresentou fístula do coto pancreático. Em 2000, todo o pâncreas do enxerto passou a ser preservado com resultados superiores em relação às complicações de fístulas biliares e pancreáticas.

- **Fístula de cauda de pâncreas**

A preservação de todo o pâncreas no enxerto fígado-intestino não eliminou o problema de fístula pancreática do enxerto. Estas fístulas também foram observadas nos enxertos

multivisceral e multivisceral modificado. O dreno peripancreático foi mantido até completa resolução da fistula. Esfincterotomia e colocação de *stent* no duto pancreático por meio de colangiopancreatografia endoscópica retrógada foi realizada. A falha na resolução da fistula de cauda de pâncreas por meio de colocação de repetidos *stents* pancreáticos, em um paciente, obrigou o abandono do tratamento endoscópico e realização de pancreatectomia caudal por via laparotômica.

- **Pancreatite aguda**

Episódios de pancreatite aguda do enxerto foram observados nas primeiras horas após reperusão quando a solução utilizada para perfusão e preservação do enxerto era a solução de HTK. A gravidade da pancreatite aguda variou de pancreatite edematosa a pancreatite necrohemorrágica, requerendo reoperações repetidas para desbridamento. Drenos peripancreáticos foram mantidos por até oito meses após transplante em um paciente com fistula persistente da cauda do pâncreas.

Pancreatite aguda necrohemorrágica grave foi diagnosticada em dois receptores de enxerto multivisceral. Estes pacientes apresentaram pancreatite aguda tratada inicialmente com *stent* pancreático e evoluíram com piora clínica requerendo intervenção cirúrgica para desbridamento e pancreatectomia parcial (Figura 6-6).

- **Pancreatite crônica do pâncreas nativo.**

Pancreatite crônica do pâncreas nativo requerendo esfincterotomia endoscópica e colocação de *stent* pancreático foi observada em um paciente receptor de enxerto intestino-pâncreas.

6.3.3 Complicações da cavidade e parede abdominal

- **Complicações infecciosas na cavidade abdominal**

Peritonite difusa em pacientes com história de infecções abdominais prévias por bactérias multirresistentes a antibióticos foi observação rara, mas frequentemente fatal nesta casuística. Critério liberal foi adotado na indicação de laparotomias exploradoras repetidas, para evacuação de coleções e irrigação da cavidade abdominal.

A infecção do conduto vascular arterial do enxerto foi a complicação infecciosa mais

séria do transplante de intestino devido ao risco de desenvolvimento de pseudoaneurisma ou de ruptura arterial. Infecção fúngica ou bacteriana foi causa documentada de complicações infecciosas do enxerto arterial.

- **Complicações relacionadas à perda do domicílio na cavidade abdominal**

A perda de domicílio da cavidade abdominal secundária às múltiplas ressecções intestinais antes do transplante foi fator importante durante a cirurgia do receptor. O fechamento da cavidade abdominal em certos receptores, principalmente em crianças, foi obtido inicialmente com o uso de material protético. Após redução do edema do enxerto nos primeiros dias de pós-operatório, o paciente retornou para o bloco cirúrgico para fechamento definitivo da cavidade

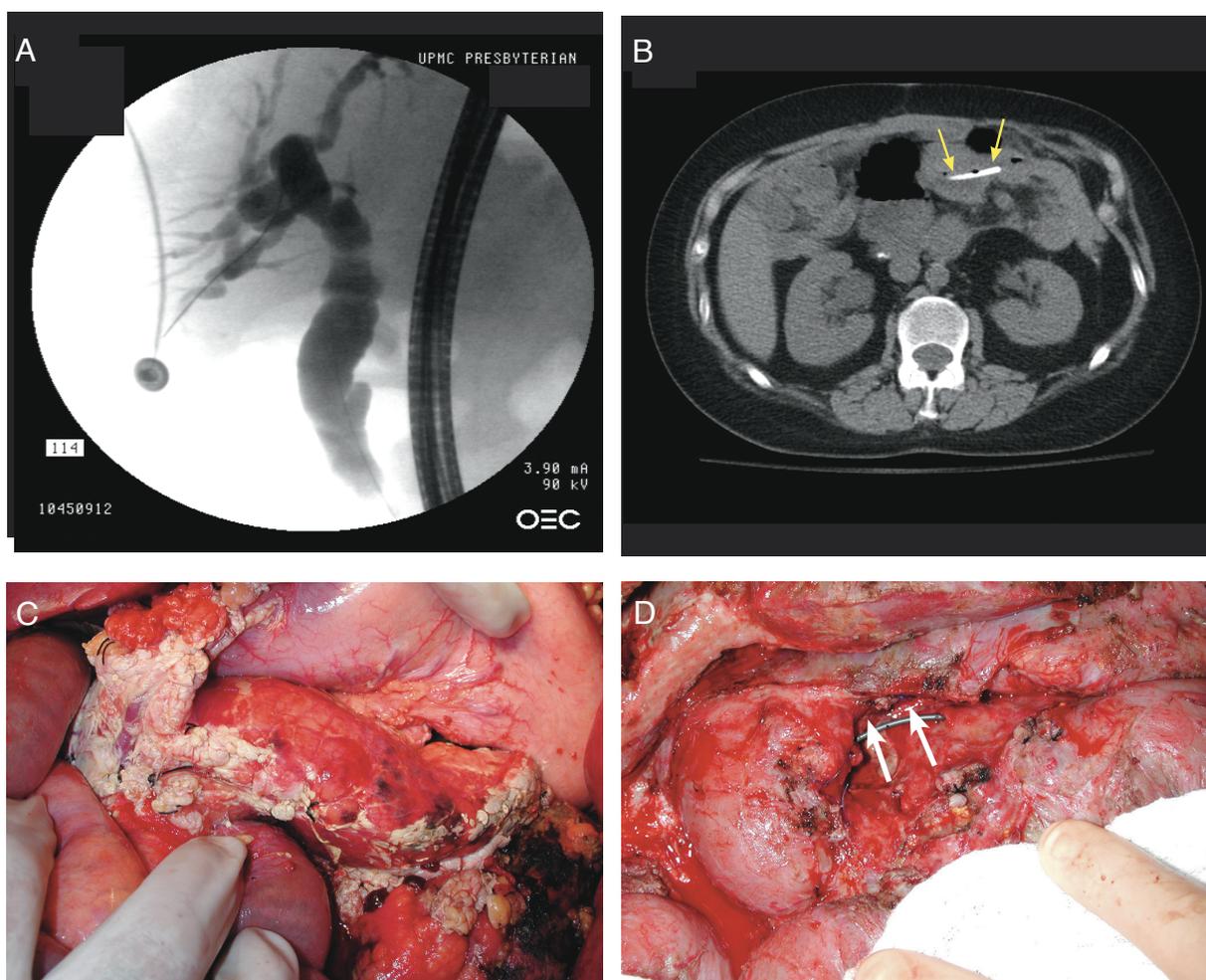


Figura 6-6 - Complicações biliares e pancreáticas. A- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada em receptor de enxerto multivisceral modificado, demonstrando dilatação da via biliar tratada por meio de colocação de *stent* no duto biliar do enxerto (B). Ilustração da posição anteriorizada de enxerto pancreático em paciente receptor de enxerto multivisceral modificado. C- Pancreatite aguda no segundo dia de pós-operatório em transplante multivisceral. D- Necrose parcial da cabeça e do corpo do pâncreas resultante de pancreatite aguda grave dois anos após transplante multivisceral. As setas indicam *stent* colocado no duto pancreático à admissão hospitalar.

abdominal. Redução do componente intestinal do enxerto foi a solução adotada para permitir o fechamento da cavidade abdominal em um grupo de receptores pediátricos.

Frequentemente, o fechamento da cavidade abdominal foi obtido por meio de sutura somente do plano cutâneo, deixando o plano músculoaponeurótico aberto e aumentando o espaço para as vísceras. Quando possível, o reparo de hérnia incisional foi realizado após o primeiro ano pós-transplante por meio de incisões bilaterais do plano músculoaponeurótico e sutura na linha média. O uso de telas protéticas foi evitado. Complicações relacionadas a hérnias ventrais encarceradas não foram observadas. Os defeitos músculoaponeuróticos usualmente envolviam toda a extensão da incisão cirúrgica, o que reduziu a possibilidade de encarceramento de vísceras.

O desenvolvimento de síndrome de compartimento abdominal nas primeiras vinte e quatro horas do período pós-operatório motivou o retorno de três pacientes para a sala de cirurgia. O primeiro paciente requereu hepatectomia do segmento lateral esquerdo e pancreatectomia caudal devido a alterações isquêmicas já estabelecidas. O segundo paciente requereu somente abertura do plano músculoaponeurótico e fechamento do plano cutâneo. O mesmo tratamento foi adotado para um paciente que desenvolveu síndrome de compartimento abdominal no trigésimo dia de pós-operatório durante episódio de rejeição vascular. Este último paciente retornou para a sala de cirurgia três semanas mais tarde para fechamento do plano músculoaponeurótico.

- **Complicações da cicatrização da ferida cirúrgica**

Além da perda de domicílio abdominal, os receptores de transplante intestinal frequentemente apresentaram graus variáveis de desnutrição proteico-calórica, história de uso prolongado de corticosteroides, história de múltiplas cirurgias abdominais, fatores estes que podem ter contribuído para aumentar a incidência de complicações infecciosas e de cicatrização da incisão cirúrgica.

Variações de abordagens foram necessárias. Abordagem conservadora foi adotada na preservação dos tecidos da parede abdominal, evitando o uso de material protético, e abordagem agressiva em termos de retorno para a sala de cirurgia para desbridamento e fechamento de deiscências parciais da ferida cirúrgica. Esta abordagem foi laboriosa e difícil para os pacientes, mas os resultados foram compensadores.

6.3.4 Complicações neurológicas

No período de maio de 1990 a agosto de 2008, 54 receptores apresentaram complicações neurológicas. Com um seguimento médio de 25 meses, as principais complicações foram cefaleia, encefalopatia, convulsão, distúrbios neuromusculares, infecções oportunistas do sistema nervoso central e acidente vascular cerebral isquêmico.¹³⁶

6.3.5 Recorrência da doença primária

- **Doença de Crohn**¹³⁷

Nenhum paciente desta casuística apresentou recorrência clínica, após transplante para tratamento de doença de Crohn. Entretanto, foram observadas, em biópsias endoscópicas de rotina, formações granulomatosas na submucosa do íleo terminal, com mucosa endoscopicamente normal, em quatro pacientes.

- **Tumores desmóides**

A recorrência intra e extra-abdominal de tumores desmóides foi diagnosticada precocemente por meio de tomografias computadorizadas de tórax e abdômen/pelve realizadas anualmente. Os tumores desmóides recorrentes foram cirurgicamente removidos antes de se tornarem volumosos ou envolverem outras estruturas anatômicas. Tentativas de evitar recorrências por meio farmacológico (tamoxifeno) foram adotadas em um grupo de pacientes sem resultados convincentes.

6.4 Causas de falência do enxerto

O diagnóstico de rejeição aguda foi feito por meio de achados clínicos, endoscópicos e histológicos. Os sintomas da rejeição aguda foram: febre, dor e distensão abdominal, vômitos, aumento do débito do estoma, diarreia aquosa, acidose metabólica, síndrome de angústia respiratória e bacteremia. Essas alterações clínicas foram acompanhadas de alterações endoscópicas (edema, hiperemia, ulceração, achatamento das pregas da mucosa, isquemia, sangramento da mucosa gastrointestinal e perda do peristaltismo, desprendimento da mucosa) e histológicas (infiltrado inflamatório na submucosa, criptite, apoptose de células epiteliais, redução de células de Paneth, destruição de criptas, substituição da submucosa por tecido de granulação e microabscessos).¹⁴²

A incidência de rejeição aguda do enxerto intestinal durante os primeiros 90 dias após

o transplante foi de 92% nos transplantes de intestino isolado e de 66% nos receptores de transplante multivisceral.⁸¹

A incidência de rejeição aguda do enxerto de fígado, quando esse órgão é componente de enxerto multivisceral é de 43%, taxa semelhante àquela vista após transplante isolado de fígado.¹³⁹

A rejeição crônica manifestou-se mais comumente pela incapacidade do paciente em manter o estado nutricional, náusea e vômitos, dor abdominal, diarreia intratável, sangramento intermitente, presença de massa abdominal causada pela retração do mesentério do enxerto e retração do estoma. Os achados endoscópicos foram perda ou espessamento das pregas de mucosa, ulcerações e nos casos avançados tubulização do intestino. A biópsia de mucosa, ao contrário do observado na rejeição aguda, não se prestou ao diagnóstico de rejeição crônica. O angiograma do enxerto demonstrou redução de calibre, tortuosidade e pobreza nas ramificações dos vasos mesentéricos. O diagnóstico definitivo de rejeição só pode ser feito por meio de biópsia de segmento de parede do intestino incluindo o mesentério. Nesses casos, os achados histológicos característicos foram: achatamento da mucosa, vasculopatia obliterativa do enxerto caracterizado pelo espessamento da média das arteríolas, depleção linfocítica nos linfonodos mesentéricos.¹³⁹ Dos 551 enxertos transplantados 132(59%) apresentaram rejeição. Desses, 29 (5%) sofreram rejeição aguda irreversível e 78(14%) desenvolveram rejeição crônica com disfunção do intestino. Essas duas causas corresponderam a 79(14)% das causas de falência do enxerto. Entre as outras causas de falência do enxerto podem ser citadas infecções, complicações técnicas, PTLD e GVHD.

Em série de 500 enxertos consecutivos, enxertos de intestino isolado e multivisceral modificados apresentaram maior índice de perda de enxerto devido à rejeição quando comparados com os enxertos contendo fígado.⁴

6.5 Enterectomia do enxerto e retransplante

Do total de 243 enxertos de intestino isolado e 35 enxertos multivisceral modificado, enterectomia foi realizada em 77 (32%) e seis (17%) respectivamente. Rejeição aguda irreversível ou rejeição crônica foram as principais causas da enterectomia (Figura 6-7).

Retransplante foi realizado em 55 pacientes, com intestino isolado (n=35) ou com enxerto composto (n=20).

Dos 151 enxertos fígado-intestino, 10 (7%) requereram retransplante. Dois pacientes receberam o mesmo tipo de enxerto e 8 receberam enxerto multivisceral. As causas de perda do enxerto foram não-função primária (n = 1), rejeição (n = 6) e disfunção crônica (n = 1).

Dos 124 enxertos multiviscerais (multivisceral modificado e multivisceral), 10 (8%) falharam. Nove necessitaram retransplante multivisceral e um necessitou retransplante de intestino isolado.

No total 55 (10%) retransplantes foram realizados. A causa de retransplante foi rejeição em 45 (82%).

Os retransplantes em pacientes cujo enxerto primário não continha fígado apresentaram índice de rejeição do segundo enxerto de 90 a 100% independentemente da presença ou não de fígado no segundo enxerto. Quando os enxertos primários e os de retransplante continham fígado, a incidência foi de 50%.¹³⁷

Em pacientes pediátricos a evolução em casos de retransplante é comparável a observada após transplantes primários. Apenas um paciente desta série recebeu um segundo retransplante. Este paciente pediátrico recebeu um enxerto de intestino isolado, o qual foi removido devido a PTLD. Um segundo enxerto de intestino isolado foi removido devido à rejeição aguda incontrolável. O paciente faleceu 15 meses depois do terceiro transplante (multivisceral e rim direito em bloco), devido a septicemia.¹⁴¹

6.6 Sobrevida dos pacientes e enxertos

A tabela 2 ilustra a sobrevida dos pacientes relatada por vários autores da Universidade de Pittsburgh de 1990 a 2010. Apesar de não estar claramente demonstrado na tabela, os autores relatam melhoria da sobrevida de pacientes e enxertos com a melhoria dos protocolos de imunossupressão.

As principais causas de mortalidade foram: falência do enxerto (rejeições aguda e crônica, disfunção do enxerto e não função primária) (37%), complicações da terapêutica (complicações técnicas, infecções, PTLD, GVHD, insuficiência renal, neoplasias *de novo*, outras) 48%), progressão da doença primária (aterosclerose, trombozes vasculares, outras) (9%), uso excessivo de medicamentos ou dependência de drogas, suicídio e falta de suporte psicossocial (3%) e outras causas (3%).¹³⁷

As principais causas de falência do enxerto foram: não função primária (2%), complicações técnicas (9%), rejeição (41%), GVHD (3%), infecção (22%), PTLD (6%) e outras causas (17%).⁴

Pode-se observar que os grupos de pacientes transplantados entre as idades de 2 a 18 anos ou acima de 50 anos tiveram as melhores sobrevidas.⁴

Pacientes receptores de transplante multivisceral apresentaram incidência significativamente maior ($p < 0,01$) de infecções fatais comparados com os pacientes recebendo

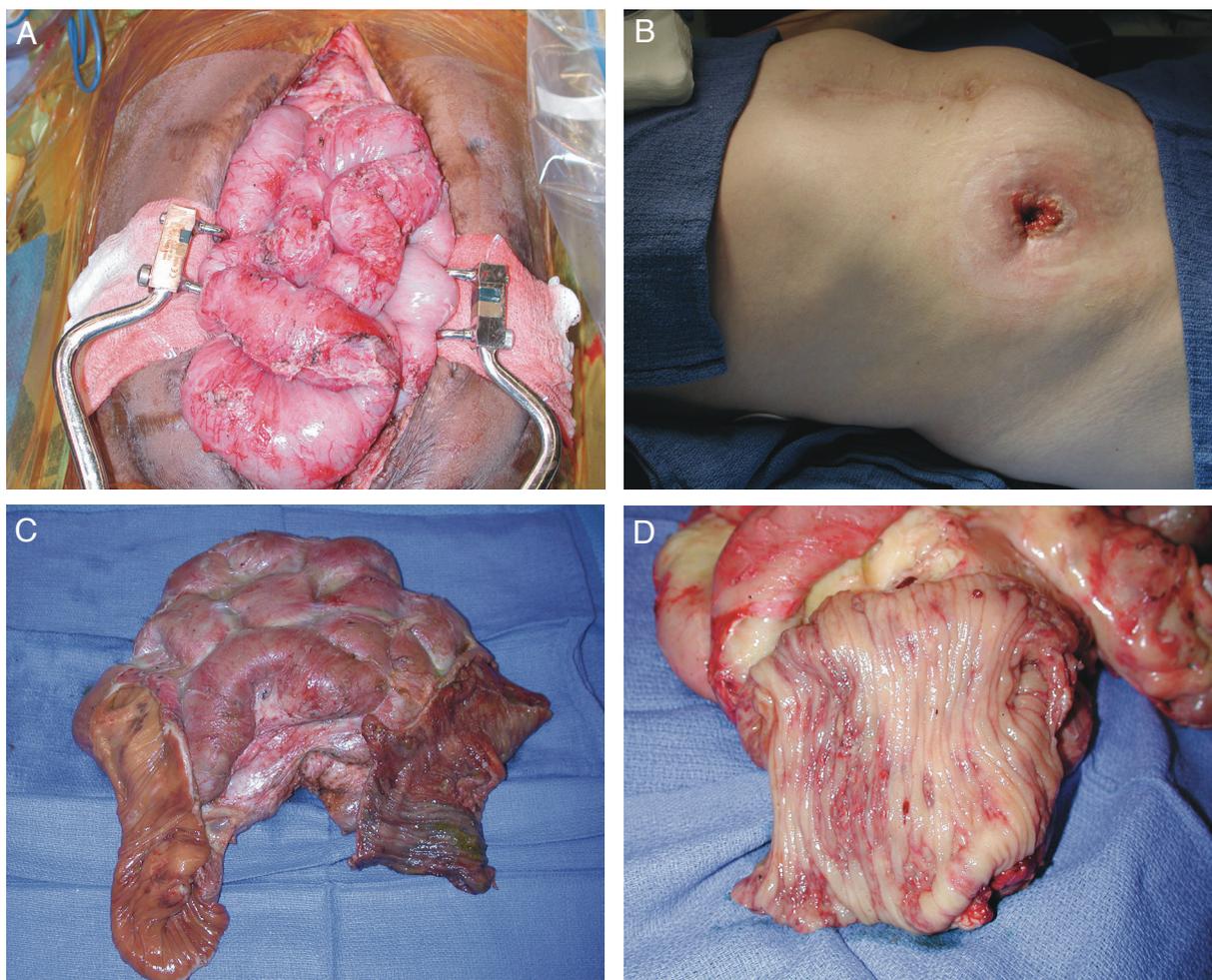


Figura 6-7 – Rejeição crônica. A- Aspecto macroscópico de rejeição crônica em intestino isolado. Notar processo inflamatório crônico e a diferença de calibre entre os diversos segmentos do intestino. B- Atrofia com retração da ileostomia, protusão da parede abdominal causada por retração do enxerto intestinal. C- Retração do mesentério em espécime de enterectomia de enxerto intestinal isolado. D- Aspecto da mucosa com palidez, achatamento das pregas de mucosa e ulcerações.

outra modalidade de enxerto.⁴

Para enxertos de intestino isolado, transplante precoce, definido pela duração de NPT menor do que 12 meses, foi associado a melhores sobrevidas, 57% em cinco e 50% em 10 anos.⁴

A técnica de drenagem venosa do enxerto, se portal ou sistêmica, não afetou significativamente a sobrevida, ou as causas de perda do enxerto, independente do período de realização do transplante ou do tipo de imunossupressão ($p > 0,05$).⁴

A adoção de protocolos de indução ou de pré-condicionamento proporcionou aumento da sobrevida sem PTLD em 5 anos.^{4,127}

A adoção de protocolos de indução ou de pré-condicionamento não alterou a perda de enxertos por rejeição, nos enxertos que não continham fígado.⁴

Fatores preditivos favoráveis à sobrevida longa (≥ 5 anos) foram:

- 1- indicação precoce para transplante;
- 2- duração da nutrição parenteral total menor que 12 meses;
- 3- pré-condicionamento do receptor com antilinfocíticos;
- 4- inclusão do fígado no enxerto;
- 5- ausência de anticorpos específicos contra o enxerto;
- 6- preservação do baço nativo;
- 7- suporte social familiar e profissional.

Tabela 2. Publicações da Universidade de Pittsburgh abordando sobrevida dos pacientes submetidos a transplante intestinal.

Autor	Modalidades	Período	Número de Pacientes/Excertos	Pediátricos/ Adultos	Sobrevida em 1 ano (%)	Sobrevida em 2 anos (%)	Sobrevida em 4 anos (%)	Sobrevida em 5 anos (%)
Todo et al. ²⁰⁵	Isolado e composto	05/1990 – 11/1992	30/30	15/15	80 (32 meses)			
Abu-Elmagd et al. ⁴⁹	Isolado e composto	05/1990 – 04/1993	43/45	21/22	81	74		
Todo et al. ⁴⁸	Isolado e composto	05/1990 – 08/1993	59/59	32/27	89,1	79,2		
Todo et al. ¹²⁸	Isolado e composto	05/1990 – 05/1994	62	34/28	72	63	42	
Todo et al. ¹²⁹	Isolado e composto	05/1990 – 02/1995	66/71	41/30	72	57	45	
Todo et al. ⁷⁸	Multivisceral	10/1991 – 12/1993	13/13	6/7	53,8	53,8		
Furukawa et al. ²⁰⁷	Isolado e composto	05/1990 – 09/1995	31/33	0/31	73	59	39	
Furukawa et al. ²⁰⁶	Isolado e composto	05/1990 – 08/1996	86	41/30	73	58		45
Abu-Elmagd et al. ⁵	Isolado e composto	05/1990 – 12/1997	98	59/39	72			48
Reyes et al. ²⁰⁸	Isolado e composto	06/1990 – 01/1997	55	55/0	72	55 (3 anos)		55
Abu-Elmagd et al. ¹³¹	Isolado e composto	05/1990 – 05/1998	109/115	64/45	72			48
Abu-Elmagd et al. ²⁰⁴	Isolado e composto	05/1990 – 10/1998	115/121	68/47	72			48
Bueno et al. ¹²²	Composto	04/1997 – 09/1998	09/09	09/0	78		54 (5 anos)	42 (10 anos)
Abu-Elmagd et al. ⁸¹	Isolado e composto	05/1990 – 04/2001	155/165	84/71	75			
Abu-Elmagd et al. ¹³⁷	Isolado e composto	05/1990 – 10/2006	376/429	163/213			71 (5 anos)	29 (10 anos)
Abu-Elmagd et al. ⁴	Isolado e composto	05/1990 – 11/2008	453/500	194/259	85		61 (5 anos)	42 (10 anos)
Cruz et al. ¹⁷⁰	Multivisceral mod.	1993 - 2009	10	1/10	90		77 (5 anos)	77 (10 anos)
Cruz et al. ¹⁷¹	Multivisceral mod.	1993 – 03/2010	36	06/30	94			75

A análise global dos 496 pacientes e 551 enxertos, considerando o período de 20 anos, demonstra que a sobrevida em 1, 5 e 10 anos foi de 86%, 62%, 47% para os pacientes e de 79%, 47%, 29% para os enxertos. Considerando apenas os últimos 10 anos, houve melhora significativa ($p < 0,001$) na sobrevida de pacientes em 1, 5 e 10 anos que passou para 90%, 67% e 60% com sobrevida de enxertos de 86%, 55% e 48%.

Dos 287 pacientes vivos, 202 (70,4%) sobreviveram mais de cinco anos, 46 (16%) mais de dez anos, 13 (4,5%) mais de 15 anos e dois ultrapassaram a marca dos 20 anos de sobrevida.

Curvas de sobrevida de pacientes e enxertos construídas pelo método de Kaplan-Meier estão ilustradas na Figura 6-8.

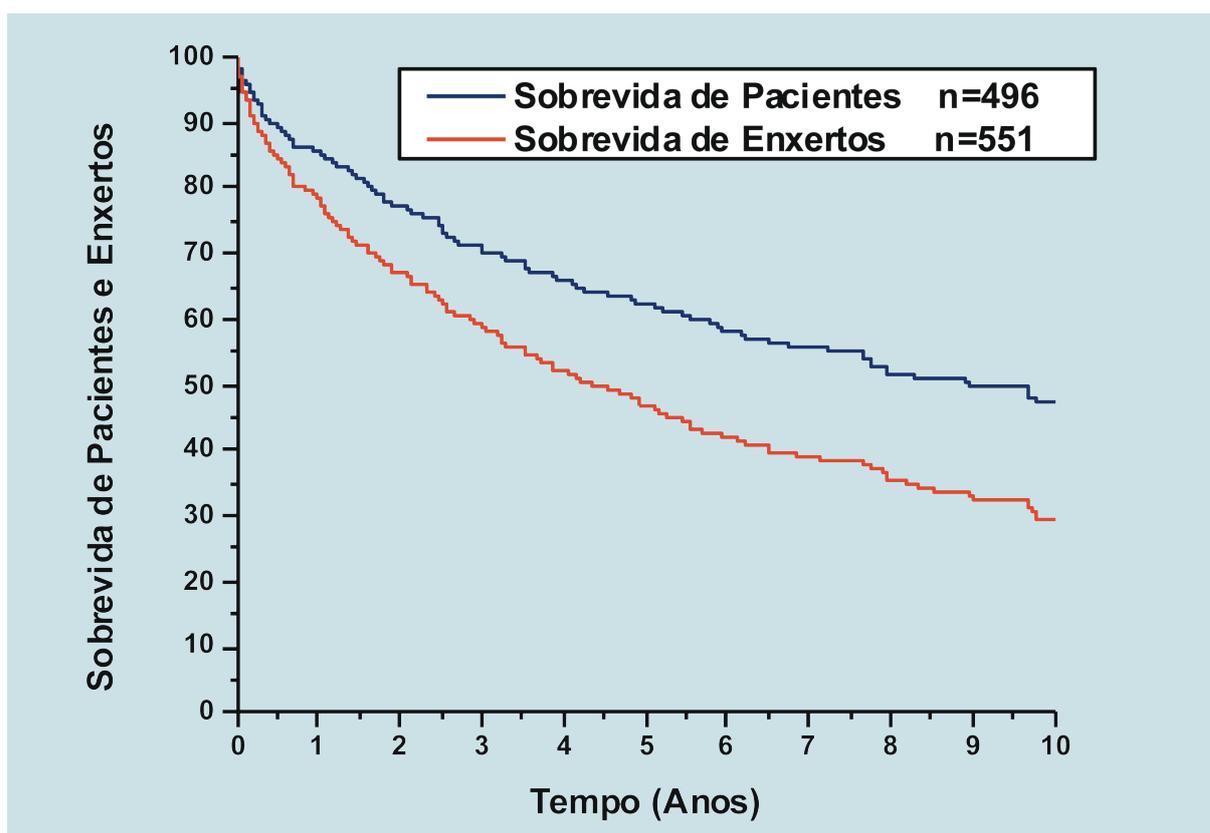


Figura 6-8 – Curvas de sobrevida de pacientes e enxertos, de transplante intestinal e multivisceral, na Universidade de Pittsburgh, no período de maio de 1990 a maio de 2010.

6.7 Reabilitação em longo prazo¹³⁷

Em 376 pacientes transplantados, entre maio de 1990 e outubro de 2006, 227 (60,4%) sobreviveram por mais de cinco anos, com média de seguimento de 10 ± 4 anos. Os fatores de risco mais significantes para a sobrevida dos pacientes foram a ausência de suporte social e a não inclusão do fígado no enxerto.

Autonomia nutricional foi obtida em 160 (90%) dos 177 sobreviventes na época de publicação da série.

Os parâmetros psicológico-social de medida de qualidade de vida melhoraram após transplante.

A morbidade com impacto potencial na saúde global inclui dismotilidade gastrointestinal (59%), hipertensão arterial (37%), osteoporose (22%) e diabetes (11%). Os pacientes adultos apresentaram maior incidência de comorbidades comparados aos pacientes pediátricos.

Mais de 80% dos pacientes vivos relatam qualidade de vida melhor do que a de pacientes com insuficiência hepatointestinal e outras doenças crônicas.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Os propósitos deste estudo foram os de descrever a evolução técnica do transplante de intestino e multivisceral e correlacionar o resultado da incorporação de novas técnicas cirúrgicas com a evolução clínica dos pacientes.

Os pacientes com falência intestinal irreversível ou com doença abdominal complexa constituem uma população com características heterogêneas do ponto de vista da gravidade clínica e do desafio cirúrgico.

Flexibilidade na técnica cirúrgica em transplante de intestino é uma necessidade, já que a grande variabilidade da apresentação clínico-cirúrgica de cada paciente requer individualização da estratégia cirúrgica. A extensão e a natureza da doença gastrointestinal determinam quais os órgãos devem ser removidos e transplantados. A complexidade do procedimento cirúrgico é aumentada pelas alterações intra-abdominais decorrentes de múltiplas cirurgias prévias, comumente realizadas nesses pacientes.¹⁴²

As bases conceituais do transplante de órgãos abdominais, excetuados os rins, foram estabelecidas pelos trabalhos experimentais de Lillehei¹² e Starzl⁶ no final da década de 1950 e início da década de 1960.

Inicialmente o transplante multivisceral experimental, descrito por Starzl,⁶ parecia não ter aplicação clínica. No entanto, este tipo de enxerto tornou-se a base da qual derivaram todas as modalidades de enxertos abdominais contendo mais de um órgão. A praticabilidade do transplante de enxertos contendo vísceras ocas foi demonstrada por Starzl, em 1989³ e 1991.⁷⁶ O segundo paciente a receber um enxerto multivisceral foi capaz de tolerar nutrição enteral até sua morte 192 dias após o transplante com função adequada de todos os órgãos implantados.

Os resultados do transplante de intestino nas décadas de 1960 e 1970 foram muito limitados em grande parte devido à inexistência de medicamentos imunossuppressores efetivos para controlar a rejeição neste órgão altamente imunogênico. A imunossupressão convencional (corticosteroides, azatioprina e gamaglobulina antilinfocítica) era incapaz de controlar a reação imunológica desencadeada pelo enxerto.

A melhoria dos resultados do transplante de órgãos sólidos com a introdução da ciclosporina na década de 1980²³ motivou o retorno do interesse pelo transplante de intestino, no entanto, a rejeição do enxerto continuava a limitar o desenvolvimento desta modalidade de transplante.

Dois fatores foram responsáveis pelo retardo no desenvolvimento do transplante de intestino em relação ao transplante de outros órgãos abdominais. O primeiro, a percepção geral nas décadas de 1960, 1970 e 1980 de que GVHD induzida pela riqueza de tecido linfóide do

intestino seria um problema comum e de difícil controle, similar ao problema de GVHD no transplante de medula óssea. O segundo, pela crença de que durante episódios de rejeição tratados com altas doses de medicamentos imunossupressores, a translocação de microrganismos do lúmen intestinal através da mucosa resultaria em altos riscos de infecções graves.

A aprovação do tacrolimo para uso clínico, em 1989,³⁷ permitiu melhoria nos resultados de transplantes de órgãos sólidos e trouxe de volta o interesse pelo transplante de intestino que, até então, apresentava resultados precários para justificar sua adoção como opção para pacientes portadores de insuficiência intestinal irreversível.

Os transplantes de intestino e multivisceral firmaram-se como opção realística de tratamento no início da década de 1990.

Os resultados do transplante de intestino com imunossupressão baseada em tacrolimo e corticosteroides nos primeiros três anos da atividade na Universidade de Pittsburgh foram animadores. No entanto, altas taxas de morbidade e mortalidade eram ainda observadas. Este fato motivou interrupção da atividade de transplantes no ano de 1994, com o intuito de desenvolver nova estratégia de imunossupressão.

Em 1995, a atividade de transplantes foi reiniciada com a adoção de protocolo de imunossupressão consistindo de indução de imunossupressão, infusão concomitante de medula óssea do doador e imunossupressão de manutenção combinada, tendo o tacrolimo como o medicamento central.

A partir de então, observou-se grande progresso nessa área com avanços na técnica cirúrgica e na abordagem clínica dos pacientes que culminou, em outubro de 2000, com a aprovação, pelo CMS,⁸⁶ nos Estados Unidos da América, destas modalidades de transplantes.

Como resultado dos avanços nas técnicas cirúrgicas, no controle da rejeição aguda e redução na incidência de infecções letais, atualmente a sobrevida de receptores de transplante de intestino, em um ano, é de 90% na Universidade de Pittsburgh (dados não publicados).

O desenvolvimento desse tipo de transplante de órgãos abdominais foi resultado do esforço de grande número de cirurgiões e grupos de transplante de intestino em diferentes países.

Em 2009 foi publicado artigo relatando que a Universidade de Pittsburgh era responsável por 25% da experiência mundial com transplante de intestino.⁴

Os dados disponíveis no RITI, no banco de dados da UNOS e no Registro Científico de Receptores de Transplante confirmam a melhoria progressiva dos resultados ao longo do tempo.¹⁴³⁻¹⁴⁵

- **Cirurgia de preparo para transplante**

Durante este estudo foi adotada abordagem mais agressiva para indicação de cirurgia de preparo para transplante.

Esta cirurgia, que tem como objetivo o controle da infecção abdominal, controle de fístulas ou remoção de tumores antes da indicação para transplante, é imperativa em grande proporção dos pacientes com falência intestinal. A experiência acumulada permitiu a evolução de conceitos adotados na indicação e na técnica utilizada nessas cirurgias e melhorou a evolução clínica dos pacientes candidatos a transplante.

Mudança importante ocorreu na priorização de tentativas de reabilitação médico-cirúrgica da função gastrointestinal, antes de indicar o transplante. Os resultados dessa política foram expressivos e evitaram transplantes em número relevante de pacientes sem prejuízo da recuperação funcional do intestino.¹⁰⁰

Com o aumento da conscientização de clínicos, gastroenterologistas e cirurgiões, os pacientes com doença abdominal extensa e comprometidos nutricionalmente estão sendo encaminhados mais precocemente para avaliação de transplante. Com isso, as chances de reabilitação tornaram-se maiores e os resultados continuam a melhorar.

A opção da NPT como tratamento da insuficiência intestinal ocorreu em 1966 por Dudrick.² Este tratamento possibilitou a sobrevivência de paciente com falência intestinal completa. No entanto, este tratamento não é isento de riscos. Complicações, de graus variados, relacionadas à NPT ocorrem em praticamente todos os pacientes e dependem da duração do tratamento.

Entre essas complicações podem ser citadas: trombose vascular, distúrbios metabólicos, doenças ósseas, colelitíase e, frequentemente, sepse grave e insuficiência hepática. A doença hepática induzida por NPT é muito séria, especialmente em crianças. A gravidade da insuficiência hepática e sepse induzidas por NPT foi relatada, por Todo et al., 1994: de 99 pacientes pediátricos encaminhados ao Serviço de Transplantes de Pittsburgh, 25 faleceram de insuficiência hepática e sepse enquanto aguardavam o transplante intestinal.¹³⁸

Além das complicações médico-cirúrgicas, a NPT é método terapêutico caro, podendo custar até US\$ 150,000.00 (cento e cinquenta mil dólares/ano), além de causar sérias limitações nas atividades sociais e pessoais do paciente.¹⁴⁷

- **Indicação para transplante**

O transplante de intestino foi idealizado como proposta de tratamento de resgate

nos pacientes nos quais a NPT estava associada com complicações graves que impediam a continuidade desta importante modalidade terapêutica.

No entanto, como já assinalado, a adoção do transplante de intestino como opção terapêutica cientificamente eficaz para pacientes com falência intestinal e doença abdominal complexa ocorreu somente no início da década de 1990. As inovações nas técnicas cirúrgicas, a adoção de protocolos de imunossupressão mais eficazes e a evolução dos cuidados pré, per e pós-operatórios permitiram a viabilidade do transplante de intestino e multivisceral.

A aprovação pelo CMS nos Estados Unidos da América, no ano de 2000, do transplante de intestino como tratamento padrão para pacientes com falência gastrointestinal é um marco na história desta modalidade de transplante.

A conferência de consenso⁹⁰ organizada pelo National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) e pela American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) em 2004 evidenciou que o encaminhamento precoce dos pacientes com falência intestinal para transplante está associado com melhoria da sobrevida. Este consenso reafirmou que pacientes transplantados nos primeiros 12 meses após o início da NPT apresentaram melhor sobrevida. Encaminhamento precoce de paciente com falência intestinal para centro especializado em reabilitação e transplante intestinal é essencial para o sucesso do tratamento.¹⁴⁹

Existe ainda controvérsia na indicação para transplante de intestino mesmo em casos com complicações graves de NPT.¹⁴⁸

Perda de acesso venoso em pacientes com falência intestinal é considerada indicação para transplante de intestino. Nova classificação da patência do acesso vascular em pacientes com falência intestinal foi proposta durante o VIII Simpósio Internacional em Transplante de Intestino, 2003.¹⁵⁰

A presença de trombose completa de todos os acessos venosos centrais não constitui contraindicação para o transplante de intestino e multivisceral. A abordagem inovadora de indução anestésica por meio de acesso arterial e obtenção de acesso venoso intra-abdominal constituiu contribuição importante da Universidade de Pittsburgh¹⁰⁰ para essa especialidade médica.

A modalidade de transplante *cluster*, proposta em 1989 por Starzl^{29,151,152} para tratamento de neoplasias ressecáveis somente por meio de exenteração abdominal supramesocólica, foi abandonada devido à alta incidência de recorrência tumoral.¹⁵³ No entanto, as lições aprendidas com a experiência do transplante *cluster* foram fundamentais como base para o desenvolvimento do transplante de intestino e multivisceral durante este estudo.

Em pacientes hipercoaguláveis, com trombose difusa do sistema venoso esplâncnico, a indicação para transplante multivisceral visa, primariamente, tratar a insuficiência hepática e

sangramentos digestivos recorrentes, provenientes de varizes esofagogástricas e não a falência intestinal.

Os resultados da hemitransposição cavoportal durante transplante de fígado para tratamento de trombose extensa do sistema venoso mesentérico-espleno-portal associada ou não à trombose da veia cava retro-hepática foram revisados. Setenta e um casos descritos na literatura foram estudados por Borchert.¹⁵⁴ Trinta e dois destes pacientes morreram, doze nas primeiras quatro semanas após transplante, indicando a gravidade da doença. As mortes ocorreram em decorrência de complicações: dois pacientes devido à disfunção primária imediata do enxerto hepático e um devido a disfunção primária do enxerto nas primeiras quatro semanas pós-transplante. Outras causas de morte foram: rejeição em 2 pacientes, embolia pulmonar em 2 pacientes, septicemia/falência múltipla de órgãos em 7 pacientes e insuficiência cardíaca em 2 pacientes. Em uma das séries revisadas, dois pacientes pediátricos sobreviveram ao procedimento numa série de sete pacientes. Pelo exposto, a morbimortalidade deste procedimento é quase proibitiva. Além disso, a hipertensão portal nos territórios venosos do intestino delgado e cólon, assim como no território gastroesofágico não é tratada com este procedimento, não sendo incomuns as recorrências de sangramento digestivo e ascite depois de transplante de fígado com hemitransposição cavoportal. Trombose da veia cava inferior e disfunção renal são outras complicações frequentes.

Pelas razões descritas acima, na Universidade de Pittsburgh, transplante multivisceral passou a ser a indicação nos casos de trombose venosa completa do sistema mesentérico-espleno-portal, ao invés de transplante hepático ortotópico com hemitransposição cavoportal.

Existem relatos de doadores vivos de enxertos para transplante intestinal.¹⁶⁰⁻¹⁶² Nenhum enxerto intestinal foi originário de doador vivo neste estudo. As consequências a médio e longo termo para o doador vivo de intestino são pouco conhecidas. O transplante intervivos de intestino poderia ser justificado em população específica de receptores, como no caso de gêmeos idênticos em que o receptor apresenta altos títulos de anticorpos anti-HLA. Também, em países onde o conceito de morte encefálica ou doação de órgãos post-mortem não são aceitos. No entanto, a disponibilidade de enxertos intestinais provenientes de doadores em morte encefálica não justifica a indicação rotineira desse procedimento.

- **Crítérios para aceitação do doador**

Como afirmado, todos os enxertos utilizados neste estudo foram provenientes de doadores em morte encefálica.

Os critérios para aceitação do doador não apresentaram mudança significativa durante

este estudo.¹⁰⁷

O desenvolvimento de técnicas sorológicas para o diagnóstico de hepatite C, a partir da descoberta do vírus em 1988, aumentou a segurança do transplante de órgãos.

Furokawa,¹⁵⁸ em 1995, na Universidade de Pittsburgh, demonstrou que a incidência de infecções pelo CMV depois de transplante de intestino é maior comparada com o transplante de outros órgãos sólidos. O autor mostrou que os receptores de enxertos CMV positivos apresentaram morbidade e mortalidade significativamente mais altas que os receptores de enxertos CMV negativos. O autor recomendou que os enxertos CMV positivos não deveriam ser utilizados para transplante de intestino a não ser para os candidatos a enxerto composto de fígado-intestino ou multivisceral, nos quais a falência hepática não permita a espera de órgãos CMV negativos. Esta foi a prática adotada neste estudo, iniciado após o período de inatividade do grupo de transplante de intestino da Universidade de Pittsburgh no ano de 1994.

A utilização de enxertos de doadores com sorologia positiva para o CMV a serem transplantados em receptores com sorologia negativa foi outra evolução observada.⁴ Esta alteração no critério de aceitação de órgãos foi justificada pela evolução do cuidado clínico, disponibilidade de medicamentos antivirais e possibilidade de determinação precisa da carga viral no receptor pós-transplante, por meio da técnica de imunofluorescência indireta para identificação da proteína fosforilada de 65 KDa do CMV em leucócitos periféricos e de técnicas de PCR para CMV.

- **Manejo clínico do doador**

Os princípios de manejo hemodinâmico do doador não alteraram significativamente no período de estudo. No entanto, a reposição de hormônio tireoidiano por meio de infusão intravenosa contínua, em doadores com morte encefálica, iniciada na segunda metade da década de 2000,¹⁰⁹ permitiu reduzir a necessidade da infusão de vasopressores e aumentar a taxa de utilização dos enxertos intestinais.

O princípio de descontaminação seletiva do trato digestivo do doador permaneceu inalterado, mas a prática de lavagem intestinal preconizada em 1992 por Casavilla,⁶⁷ foi abandonada.

O desenvolvimento da técnica de retirada simultânea de múltiplos órgãos abdominais desenvolvida durante este estudo e descrita por Abu-Elmagd in 2001⁶⁹ impôs a necessidade de ampla discussão entre as diferentes equipes de retirada de fígado, pâncreas, intestino, coração e pulmão antes da cirurgia de retirada de órgãos. Esta discussão visa obtenção de consenso na estratégia cirúrgica, evitando transtornos desnecessários durante a cirurgia do doador e

favorecendo os resultados do transplante para vários receptores.

- **Cirurgia do doador**

Na década de 1960, Starzl⁵⁰⁻⁵² estabeleceu as bases da perfusão fria durante a cirurgia de retirada de órgãos para transplantes. Estes conceitos de preservação fria continuam a ser empregados na prática atual.¹⁵⁹

Diferentes soluções foram utilizadas para perfusão do enxerto intestinal durante os primeiros quatro decênios do desenvolvimento desta modalidade de transplante. A solução de Ringer lactato, solução de dextran, solução de Collins e sua modificação conhecida como Eurocollins e as duas soluções de perfusão utilizadas amplamente na atualidade, a solução da Universidade de Wisconsin (UW) e a solução histidina-triptofano-cetoglutarato (HTK) são as mais utilizadas. Na Universidade de Pittsburgh a preferência é pela solução UW.

Desde 2005, a solução HTK deixou de ser utilizada para perfusão de enxertos compostos na Universidade de Pittsburgh devido à alta incidência de pancreatite do enxerto observada após a reperfusão. Essa ocorrência não foi observada por Mangus⁵⁸ e a solução de HTK é ainda utilizada para perfusão de enxertos compostos em outros centros.

A retirada simultânea de múltiplos órgãos abdominais para transplante foi descrita por Starzl em 1984.⁵⁹ Desde então, avanços importantes ocorreram na técnica cirúrgica de retirada.

Geller⁶⁶ preconizou, na retirada de enxertos para transplantes de pâncreas e fígado, redução na extensão da dissecação *in situ* e realização da separação dos órgãos em cirurgia de *back table* evitando vasoespasmos com acentuação das lesões isquêmicas dos enxertos.

A técnica de retirada de enxerto fígado-intestino descrita por Casavilla em 1992⁶⁷ que preconizava duodenopancreatectomia total do enxerto foi modificada por Abu-Elmagd em 1998⁵ preservando o duodeno e cabeça do pâncreas e, pelo mesmo autor, em 2001⁴ preservando o duodeno e toda a extensão do pâncreas em continuidade com o fígado e intestino.

A impossibilidade de retirada simultânea de fígado, pâncreas e intestino isolado de um mesmo doador para transplante individualizado em diferentes receptores era tido como impossível até 1995, sob alegação de que estes órgãos compartilhavam do suprimento sanguíneo arterial axial.⁶⁸

Contrariando esse conceito vigente na época, técnica de retirada simultânea de órgãos abdominais permitindo a utilização do estômago, fígado, pâncreas, intestino delgado, cólon e rins foi descrita por Abu-Elmagd em 2000.⁶⁹ Esta inovação técnica constituiu contribuição significativa da Universidade de Pittsburgh, pois, otimizou a utilização dos órgãos de um mesmo doador para receptores distintos. Desde então, a retirada de múltiplos órgãos abdominais para

transplante passou a ser adotada mundialmente como a técnica padrão.

O tempo de isquemia fria do enxerto, de aproximadamente 8 horas não sofreu alteração ao longo do estudo. As biópsias do enxerto intestinal obtidas no período intraoperatório, logo após a reperfusão, não demonstravam lesões significativas de isquemia, quando o tempo de isquemia fria era menor do que cinco horas. Os enxertos com tempo de isquemia fria maior que 7,5 horas mostravam graus variáveis de denudação epitelial dos vilos, hemorragia e congestão na lâmina própria que desapareciam dentro de 10 dias após o transplante. As lesões de isquemia-reperfusão observadas no componente intestinal do enxerto apresentavam resolução completa ou quase completa, como demonstrado pela primeira biópsia realizada no quinto dia de pós-operatório.¹⁶⁰

- **Cirurgia de preparo do enxerto em *back table***

Com a adoção rotineira da utilização de condutos vasculares em todas as modalidades de transplante de intestino, a primeira etapa da cirurgia do *back table* passou a consistir da preparação dos condutos vasculares arterial e venoso.

Estes enxertos vasculares tornam-se disponíveis para o cirurgião do receptor, em curto período de tempo após o retorno do grupo da cirurgia do doador ao hospital de origem, onde a cirurgia do receptor está sendo realizada. Esta prática permite um fluxo adequado da cirurgia do receptor e da cirurgia em *back table* resultando em redução do tempo de isquemia fria do enxerto e redução de complicações vasculares pós-operatórias.

A técnica cirúrgica utilizada na reconstrução arterial em *back table* deve ser meticulosa para evitar a formação de trombos nas linhas de sutura vascular que potencialmente poderiam evoluir com trombose parcial do enxerto arterial. A angulação da anastomose do conduto arterial ao *patch* de Carrel pode ser fator de aumento da turbulência do fluxo sanguíneo que predisporia à formação de trombos. Atenção especial deve ser dada, no preparo da anastomose, às angulações desnecessárias, para evitar recessos onde o fluxo sanguíneo se torna turbulento favorecendo os fenômenos trombóticos.

Pancreatectomia total do enxerto em cirurgia em *back table* foi realizada até 1997, quando esta prática foi alterada para pancreatectomia do corpo e cauda do enxerto. Em 1999, ocorreu nova alteração, com eliminação da pancreatectomia parcial como etapa da cirurgia de preparação do enxerto, e manutenção total do pâncreas.

As cirurgias de preparação dos enxertos de intestino-pâncreas, multivisceral modificado e multivisceral em *back table* não sofreram mudanças significativas durante este estudo.

- **Infusão concomitante de medula óssea do doador**

Os resultados observados nos primeiros três anos da atividade de transplante de intestino na Universidade de Pittsburgh motivaram a interrupção da atividade de transplantes no ano de 1994. A consequência dos esforços para prevenir rejeição foi alta taxa de mortalidade secundária a infecções. Elevados níveis séricos do tacrolimo, altas doses de corticosteroides, e necessidade de terapia antilinfocítica (OKT3) foram os três fatores de risco mais importantes identificados naquele período.

Com o retorno da atividade de transplantes, em janeiro de 1995, nova abordagem imunológica foi adotada, baseada nos resultados de estudos experimentais^{161,162} que mostraram indução de tolerância mais evidente com células da medula óssea do que com leucócitos presentes no enxerto intestinal.

Foi demonstrado, também, em ratos que a rejeição crônica de enxertos intestinais pode ser evitada por meio de infusão de células da medula óssea do doador e que GVHD pode ser prevenida por irradiação do enxerto com baixas doses de radiação. Assim, a infusão de células da medula óssea do doador (3 a 5 x 10⁸ células por quilo de peso do receptor) foi iniciada na tentativa de induzir quimerismo e tolerância do enxerto.

A infusão concomitante de medula óssea do doador foi continuada até agosto de 2003. Contudo, a sobrevida do enxerto, assim como a incidência de GVHD, não foram alteradas por esta tentativa de indução de quimerismo e, por esse motivo, a prática foi abandonada.

- **Irradiação do enxerto intestinal**

Em 1987, Williams, citado por Tattersall,¹⁶³ baseado em trabalhos experimentais¹⁶³, realizou o primeiro transplante de intestino descrito na literatura com enxerto irradiado *ex vivo* com 750 rads, na tentativa de obter redução dos leucócitos do enxerto e prevenir GVHD. O enxerto foi removido dez dias após o implante devido a rejeição grave.

Acredita-se que a irradiação *ex vivo* do enxerto, com doses relativamente baixas (500 - 1000 rads), reduz a população de linfócitos T e B presentes nos tecidos linfóides do enxerto intestinal, sem destruir as células precursoras, ou células tronco, e sem danificar os componentes vascular e epitelial do enxerto.

Em 1988, o mesmo grupo¹⁶³ utilizou irradiação em uma criança de 10 anos receptora de enxerto multivisceral. Essa paciente recebeu irradiação corporal total e veio a falecer em consequência de complicações de rejeição do enxerto. Starzl, em 1987,³ na tentativa de prevenir GVHD irradiou o abdômen de paciente pediátrica receptora do segundo transplante

multivisceral realizado na Universidade de Pittsburgh. A paciente faleceu de PTLD seis meses após o transplante. Estas foram as primeiras experiências de irradiação do enxerto ou do receptor na tentativa de controlar GVHD, que se acreditava ser a maior limitação para o sucesso do transplante de intestino. Nenhum destes pacientes desenvolveu GVHD. No entanto, a sobrevida dos receptores não foi longa o suficiente para avaliar o benefício desta prática.

Em abril de 2000, a prática de irradiação *ex vivo* dos enxertos de receptores adultos com doses baixas (750 cGy), foi iniciada na Universidade de Pittsburgh. Esta prática, associada à infusão de medula óssea do doador, tinha, como objetivo a imunomodulação do receptor, aumentando as chances de tolerância ao enxerto. A irradiação do enxerto continuou até agosto de 2003. A incidência de rejeição aguda dos enxertos irradiados foi a menor apresentada durante este estudo e nenhum paciente desenvolveu GVHD. Entretanto, a prática de irradiação do enxerto foi abandonada devido à ocorrência de mesenterite actínica do enxerto resultando em quadro de obstrução intestinal com necessidade de exploração cirúrgica.⁴

- **Pré-condicionamento**

O melhor conhecimento dos mecanismos de tolerância do enxerto, permitiu a adoção de protocolos de pré-condicionamento do receptor e de imunossupressão mínima de manutenção, com o objetivo de obter estabilidade imunológica do enxerto e reduzir a necessidade de imunossupressão após o transplante. A depleção parcial das células linfoides do receptor facilitaria a modulação da resposta imune ao enxerto. A imunossupressão mínima tem a vantagem de não impedir a reação imunológica entre hospedeiro e enxerto, que se inicia imediatamente após a revascularização e é fundamental no desenvolvimento de tolerância.^{5,81,139,162,164-169} Esta abordagem pioneira de pré-condicionamento, desenvolvida durante este estudo na Universidade de Pittsburgh, foi posteriormente adotada por outros centros de transplante.

O pré-condicionamento do receptor resultou em redução da incidência de rejeições intratáveis e de infecções fatais contribuindo significativamente para a melhor sobrevida dos receptores. Também, a incidência e gravidade de PTLD foram reduzidas com a adoção do protocolo de pré-condicionamento.⁴

O aumento do intervalo entre doses de tacrolimo neste estudo, com enxertos totalmente funcionais e excelente qualidade de vida, sugere que o regime de pré-condicionamento propicia a tolerância ao enxerto intestinal, mesmo sendo este altamente imunogênico.⁴

- **Cirurgia do receptor**

Conduitos vasculares

A utilização de conduitos vasculares não era rotina. Os vasos mesentéricos eram anastomosados diretamente aos vasos esplâncnicos do receptor ou à aorta abdominal e veia cava inferior. O desenvolvimento de complicações fatais secundárias à ruptura de anastomoses vasculares causadas por tensão excessiva na anastomose motivou mudança definitiva na técnica cirúrgica, interpondo segmento longo de conduto vascular entre o enxerto e o receptor. O uso de implante de conduitos vasculares, arterial e venoso, representou importante evolução no transplante intestinal. Esta prática resultou em melhora significativa dos resultados técnicos e praticamente eliminou a ocorrência das complicações relacionadas à técnica de reconstrução vascular do enxerto.

Vantagem adicional com adoção desta prática foi a construção de anastomoses vasculares tecnicamente menos complexas e da redução do tempo de isquemia quente.^{67,68,70}

O alongamento dos pedículos vasculares podem, ocasionalmente, resultar em angulação do enxerto arterial detectáveis por exames de imagem sem, entretanto, resultar em comprometimento do fluxo sanguíneo para o enxerto.

Preservação do bloco pancreato-duodenal no enxerto fígado-intestino

Em abril 1997 o duodeno do doador passou a fazer parte do enxerto fígado-intestino. Essa inovação passou por aprimoramentos sequenciais. Inicialmente, o enxerto fígado-intestino não continha pâncreas nem duodeno. Duodenopancreatemia era realizada na cirurgia em *back table*. A partir de 1997, a cabeça do pâncreas do enxerto passou a ser mantida em conjunto com o duodeno. Essa cirurgia, mesmo realizada em *back table* era trabalhosa, demandava tempo e era sujeita a complicações, como fistula pancreática. Por esse motivo, a técnica foi novamente modificada em 1999 e todo pâncreas passou a ser mantido no enxerto fígado-intestino. Desta forma, a estrutura biliar do enxerto fígado-intestino foi preservada em continuidade com o duodeno, eliminando a necessidade de reconstrução do trato biliar por anastomose biliodigestiva (colédocojejunostomia) em Y de Roux.

As complicações causadas por fístulas biliares, evoluindo com infecção intra-abdominal e estenose da via biliar passaram a ser ocorrência rara com essa abordagem o que representou considerável avanço nas complicações do enxerto fígado-intestino.

Shunt portocava

O *shunt* portocava nativo criado durante o transplante de fígado-intestino era rotineiramente desconectado ao final da cirurgia e anastomose término-lateral entre a veia porta nativa e a veia porta do enxerto era feita. Esta prática foi abandonada pela ocorrência de trombose de veia porta em um receptor pediátrico. Esse fato determinou a manutenção, em definitivo, do *shunt* portocava nativo, a partir de 1995. A preocupação com a preservação do *shunt* era de que poderia resultar em alterações metabólicas graves do enxerto hepático, causadas pela drenagem sistêmica de fatores hepatotróficos provenientes do pâncreas nativo que se acreditava fossem essenciais para a fisiologia hepática. A partir da manutenção da totalidade do pâncreas no enxerto fígado-intestino, esta preocupação não mais se justificou.⁷²

A ocorrência de esplenomegalia e plaquetopenia em pacientes transplantados e portadores de *shunt* portocava pode ser manifestação de trombose do *shunt* e como tal deve ser investigada.

Fistulas do trato gastrointestinal

O desenvolvimento de febre ou hiperemia da parede abdominal foram razões para investigação imediata da possível presença de fistula digestiva. As fistulas gastrointestinais no transplante de intestino foram diagnosticadas pela drenagem de secreção gastrointestinal através dos drenos abdominais, pelo extravasamento de contraste oral em exame fluoroscópico, ou pela evidência de coleções abdominais com ou sem níveis hidroaéreos na tomografia de abdômen. A proximidade da fistula ou coleção a um enxerto vascular foi indicação absoluta para realização de laparotomia exploradora para coleta de material para estudo microbiológico, reparo da fistula e irrigação profusa da cavidade com solução de antibióticos.

A fistula na anastomose gastrogástrica nos casos de receptores com anastomose vascular na aorta abdominal supracelíaca tiveram pior prognóstico. Em um caso, a secreção drenada através da fistula atingiu o enxerto vascular diretamente, resultando no desenvolvimento de ruptura do *patch* de Carrel.

Transplante multivisceral modificado

A técnica do transplante multivisceral modificado constituiu outro avanço na área de transplante intestinal, porquanto permitiu a manutenção do fígado nativo saudável e utilização do fígado do doador em outro receptor.

Na técnica original do transplante multivisceral modificado, estômago e bloco esplenopancreato-duodenal eram ressecados, mantendo-se o fígado. Desta forma, reconstrução da

via biliar requeria anastomose bíliodigestiva (colédocojejunostomia) em Y de Roux, com suas possíveis complicações.

Em 2000, passou-se a preservar o bloco espleno-pancreato-duodenal nativo⁸¹ com redução das complicações biliares. Houve redução do risco de PTLD e de diabetes após transplante. A redução do risco de diabetes se deve possivelmente, à preservação da massa de ilhotas pancreáticas do parênquima pancreático nativo.

Duodenopancreatectomia total, com preservação do baço nativo, foi outra importante adição na técnica do transplante multivisceral modificado durante este estudo. Esta evolução da técnica¹⁷⁰ foi aplicada nos pacientes com polipose intestinal familiar complicada por tumores desmóides intra-abdominais. Nesta variação técnica, o duodeno e pâncreas nativos são removidos para extirpação completa de tumores desmóides envolvendo o pâncreas ou para extirpação do duodeno contendo pólipos com displasias.

A preservação do baço passou a ser tentada em todos os casos, sem comprometer o princípio curativo do transplante. Com a preservação do baço nativo, em receptores de enxerto multivisceral modificado, foi observada redução da incidência de PTLD e GVHD.¹⁷¹

Transplante multivisceral

Tal como no transplante multivisceral modificado, a preservação do bloco espleno-pancreato-duodenal nativo, variação técnica introduzida no período 2000-2010 deste estudo, reduziu os riscos de PTLD, talvez pela preservação do baço.⁴ Também, não foi observada ocorrência de diabetes nestes casos, possivelmente pela preservação da massa de ilhotas pancreáticas do parênquima pancreático nativo.

Transplante intestino-pâncreas

O transplante da modalidade intestino-pâncreas foi realizado pela primeira vez na Universidade de Pittsburgh. Este transplante está indicado nos casos de falência intestinal associado ao diabetes. Como o pâncreas é mantido em continuidade com o restante do enxerto, a drenagem exócrina do enxerto pancreático é preservada sem necessidade de anastomose específica da secreção pancreática exócrina.

No entanto, reconstrução da via biliar após transplante de intestino-pâncreas pode ser necessária se duodenopancreatectomia total tiver que ser feita, por exemplo, em pacientes vítimas de trauma abdominal, ou de trombose de artéria mesentérica superior, causando isquemia de

segunda porção do duodeno e, por conseguinte, da papila de Vater. A via biliar é reconstruída através de anastomose colédococoledociana término-terminal.

Transplante de cólon

Segmento de cólon foi transplantado com o enxerto de intestino em 36 pacientes deste estudo.

Na fase inicial deste estudo foi observado aumento na incidência de rejeição e perda do enxerto. O mecanismo dessa rejeição foi explicado pela translocação bacteriana e de endotoxinas provenientes do cólon que ativariam o sistema imune do receptor e desencadeariam rejeição do enxerto.¹²⁶ Quando a atividade de transplantes foi reiniciada na Universidade de Pittsburgh, em janeiro de 1995, o cólon foi excluído dos enxertos intestinais e somente retornou a ser parte deles em maio de 2008.

A reinclusão do cólon como parte do enxerto intestinal não aumentou a incidência de rejeição ou de complicações infecciosas.⁴ Essa diferença na evolução do enxerto contendo cólon, observada a partir de 2008, pode ser devida ao melhor manejo dos pacientes com adequação dos protocolos de prevenção de rejeição e avanço tecnológico na abordagem clínica dos pacientes.

A experiência da Universidade de Miami com a inclusão de segmento de cólon ao enxerto intestinal em 93 de 245 pacientes corrobora os resultados da Universidade de Pittsburgh, pois não foi evidenciado aumento da morbimortalidade. Além disso, a presença do cólon resultou em redução significativa da incidência de diarreia no período pós-transplante.¹⁷² A razão da melhora da diarreia pode ser explicada pela manutenção da válvula ileocecal quando segmento do colo faz parte do enxerto intestinal.

Na fase inicial deste estudo, dois pacientes pediátricos receberam reconstrução colônica pela técnica de *pull-through*.^{130,131} Apesar do sucesso técnico inicial, o resultado cirúrgico e funcional foi comprometido pelo desenvolvimento de abscesso perirretal, estenose da anastomose e outras complicações que comprometeram a sobrevida dos receptores. Esta observação resultou na interrupção da prática deste procedimento até ser retomado em 2008 em paciente adulta.¹³³ Esta paciente evoluiu sem complicações, com controle esfínctérico e defecações de fezes pastosas.

A reconstrução pela técnica de *pull-through* endorretal permite reabilitação funcional mais adequada nos pacientes receptores de transplante de intestino e cólon. Por isso, é recomendado que o complexo esfínctérico anal seja preservado, sempre que possível, em pacientes com potencial de se tornarem candidatos futuros a transplante de intestino.

Transplante de intestino com enxertos reduzidos

Verificou-se com o transplante de intestino a necessidade de proporcionalidade entre o peso do doador e do receptor, que já fora observado em transplantes de outros órgãos sólidos. A maioria dos pacientes que necessita transplante de intestino ou multivisceral é submetida a várias laparotomias para ressecções intestinais, alongamento do intestino e tratamento de complicações. Tais procedimentos resultam em contração da cavidade abdominal e aderências firmes. Isso exige que o peso dos órgãos do doador seja menor do que o do receptor, para permitir fechamento adequado do abdômen. Para alcançar esse objetivo o peso do doador deve ser, no máximo, igual ao do receptor, ou, preferencialmente, menor,

Quando esta proporção de peso entre doador e receptor não existe, a estratégia de redução de volume do enxerto pode ser utilizada.

As reduções do componente intestinal em enxerto de intestino isolado ou composto, ou do componente hepático do enxerto foram realizadas neste estudo, principalmente na população pediátrica, para compensação da perda do domicílio da cavidade abdominal ou das diferenças de peso e estatura entre doador e receptor.

Múltiplos fatores limitam as possibilidades de obtenção de enxerto intestinal isolado ou composto para a população pediátrica, entre os quais, o baixo peso e estatura, a perda de domicílio da cavidade abdominal e os critérios restritos de seleção de doadores para evitar fatores que possam comprometer as sobrevidas do enxerto e do receptor. Estes fatores contribuem para o prolongamento do tempo de espera em lista e limitam os órgãos disponíveis, particularmente para a população pediátrica que já sofre com a menor disponibilidade de órgãos.¹¹⁴

A tentativa de otimização da utilização de enxertos hepáticos, destinados a população pediátrica, por meio da técnica de partição do fígado foi descrita por Reyes, em 1998,¹¹⁸ na Universidade de Pittsburgh. O lobo direito do enxerto hepático foi transplantado em receptor adulto e o enxerto composto de segmento lateral esquerdo do fígado e intestino transplantado em uma criança.

Bueno et al., em 2000,¹²² descreveram o transplante de enxerto fígado-intestino, no qual, o componente hepático do enxerto foi reduzido ao lobo direito.

Não está comprovado se a redução do enxerto, particularmente do componente intestinal, diminui a incidência de rejeição sem afetar a sobrevida a função absorptiva do enxerto.

Transplante de baço

As bases experimentais para o transplante de baço foram estabelecidas na década de

1960, pelos trabalhos de Starzl²⁸ e de Marchioro.¹⁷³

Transplante de baço isolado e não como componente de enxerto intestinal composto teve resultados desapontadores no tratamento de cânceres avançados, doenças hematológicas e deficiências enzimáticas como na doença de Gaucher.¹⁷⁴

A inclusão do baço do doador em enxertos fígado-intestino ou multivisceral não é adotada na Universidade de Pittsburgh pelos riscos de complicações fatais, secundárias a GVHD e a anemia hemolítica, serem maiores que o benefício potencial da manutenção do baço.

Todavia, essa variação técnica do transplante multivisceral foi proposta por outros autores.^{175,176} Esses autores verificaram que o enxerto esplênico não aumenta significativamente o risco de GVHD (8,25% *versus* 6,2%; $p > 0,05$), nem o de PTLD. Afirmaram, ainda, que os resultados sugeriam que o baço exerce efeito protetor contra rejeição do componente intestinal do enxerto.

Reconstrução da parede abdominal

A perda de domicílio na cavidade abdominal é complicação séria da síndrome do intestino curto. Além disso, não é infrequente observar paredes abdominais com defeitos múltiplos secundários a trauma, cirurgias repetidas, infecções de ferida operatória, ostomias múltiplas, fístulas enterocutâneas e tumores de partes moles. O fechamento da cavidade abdominal após transplante de intestino muitas vezes é muito complexo e requer técnica cirúrgica acurada. Na maioria das vezes o plano músculo-aponeurótico não é fechado e o fechamento da parede abdominal, no pré e pós-transplante, consiste somente do fechamento do tecido subcutâneo e pele. Vários autores discutiram as técnicas de reconstrução da parede abdominal.^{177,178,179} Utilização de fibroblastos humanos derivados da derme e de enxerto de pele modificado por técnicas de bioengenharia, para acelerar a epitelização do defeito da parede abdominal em crianças receptoras de transplante multivisceral foram também descritos.^{177,180}

Transplante concomitante de parede abdominal vascularizada, do mesmo doador, em quatro receptores de enxerto isolado e em quatro receptores de enxerto multivisceral, para tratamento de defeito complexo da parede abdominal foi relatado. Seis pacientes encontravam-se vivos na época do relato, e cinco deles com enxertos viáveis de parede abdominal. Nesses pacientes foi realizada anastomose de segmento dos vasos ilíacos do doador aos vasos ilíacos do receptor.¹⁸¹ Variação da técnica de transplante de parede abdominal com anastomose por meio de técnica de microcirurgia dos vasos epigástricos do enxerto aos vasos epigástricos do receptor foi descrita, com bons resultados.¹⁸² Os aspectos cirúrgicos e imunológicos¹⁸³ e a patologia da rejeição do transplante de parede abdominal foram publicados pelo grupo da Universidade de

Miami.¹⁵⁸

No presente estudo, fechamento primário ou retardado da parede abdominal foi feito em todos pacientes, sem necessidade de transplante da parede abdominal. O fechamento retardado da parede abdominal por meio da utilização inicial de material protético, removido após redução do edema do enxerto, foi empregado ocasionalmente na população pediátrica.

Transplante simultâneo, não composto, de fígado e intestino

O transplante simultâneo, em separado, de fígado e intestino para tratamento de falências intestinal e hepática secundária à NPT foi proposto.^{184,185} Os autores justificaram a alteração na técnica convencional do transplante de fígado-intestino pela possibilidade de remoção do enxerto intestinal em caso de rejeição grave e irreversível deste componente, com preservação do componente hepático do enxerto.

No presente estudo nenhum transplante de fígado e intestino foi realizado com esta variação técnica. Hipoteticamente esta abordagem poderia ser indicada de forma sequencial em candidatos a enxerto fígado-intestino, como terapia de salvamento, em caso de o enxerto hepático do doador ser aceitável e o intestino não ser o enxerto ideal. O fígado seria transplantado inicialmente, tratando a falência hepática, o receptor recuperar-se-ia do transplante de fígado e poderia, então, receber o transplante de intestino isolado de outro doador.

PTLD e neoplasias não linfóides

Mesmo com adoção do protocolo de pré-condicionamento que resulta na depleção linfocítica, o uso profilático, rotineiro, de medicamentos antivirais associado à prática de redução de imunossupressão, reduziu significativamente a morbimortalidade associada a PTLN durante o estudo.¹²⁷

Nos primeiros onze anos do estudo com imunossupressão convencional o risco dos receptores em desenvolver neoplasias malignas, não linfóides, quando comparado com o da população geral foi significativamente maior. Por este motivo, a adoção de nova estratégia imunossupressora tolerogênica foi adotada com o intuito de reduzir a necessidade de imunossupressão de manutenção em longo prazo e tentar diminuir a incidência destas neoplasias.¹²⁷

Doenças urogenitais

A presença concomitante de doenças urogenitais em pacientes com falência intestinal foi discutida.^{186,187} A alta incidência de doença urogenital concomitante e o risco potencial de complicações urogenitais nos receptores de transplante de intestino justifica a inclusão de urologista como parte do grupo multidisciplinar para auxiliar no manejo destes pacientes complexos.

Complicações neurológicas e metabólicas

Imunossupressão agressiva utilizada em pacientes submetidos a transplantes de intestino e multivisceral, associada a alterações metabólicas em pacientes com história de falência intestinal aumentam o risco de complicações neurológicas.¹³⁶⁻¹⁸⁸

A adoção de protocolos de pré-condicionamento, permitindo o uso de doses menores de manutenção poderia reduzir a incidência deste tipo de complicação.¹⁸⁸

A ocorrência destas complicações não parece aumentar a mortalidade pós-transplante.¹⁸⁸

A deficiência de vitamina B6 foi observada em 10% dos candidatos e 96% dos receptores e foi associada em maior ou menor grau a fraqueza muscular e distúrbio da marcha. A terapêutica com vitamina B6 foi seguida de reversão parcial ou completa de sintomas.¹⁹¹

Outra complicação metabólica frequentemente observada durante o estudo em candidatos e receptores foi osteoporose com uma incidência de 36% e 46%, respectivamente. Idade, índice de massa corporal, duração da NPT, tipo de imunossupressão e rejeição foram os principais fatores de risco.¹⁹²

- **Rejeição**

Rejeição aguda

As características histopatológicas da rejeição aguda¹⁹¹ foram descritas nos resultados. Para avaliação precoce da rejeição foi fundamental a confecção de ileostomia que permite, facilmente, a inspeção e biópsia por endoscopia. A confecção desses estomas para decompressão, alimentação por cateter, ou avaliação das características macro e microscópica da mucosa intestinal¹⁹⁴ constituíram um dos avanços que permitiram, juntamente com outras evoluções, melhores resultados dos transplantes intestinais e multiviscerais.

O tratamento dos episódios de rejeição aguda consistiu de tratamento de ataque e reajuste das doses de imunossupressores. Os episódios de rejeição de grau leve, moderados ou grave de uma maneira geral responderam ao tratamento. Casos de rejeição aguda grave que não

responderam ao tratamento resultaram em perda do enxerto necessitando enterectomia seguida ou não de retransplante.

Episódios de rejeição aguda podem ser observados concomitantemente ou após ocorrência de enterite infecciosa causada por rotavírus e usualmente requer terapêutica de resgate agressiva.¹⁹⁶

Rejeição crônica

Apesar da melhoria da sobrevida a curto e médio prazos, a perda do enxerto em longo prazo ainda é fator limitante do transplante de intestino e multivisceral. Os enxertos de intestino isolado e multivisceral modificado, os quais, não contêm o fígado, são as modalidades que sofrem mais com a perda de enxerto secundária à rejeição intratável, principalmente a rejeição crônica caracterizada pela vasculopatia do enxerto.

A persistência ou o aparecimento de anticorpos anti-HLA esteve associado a risco aumentado de rejeição crônica e perda do enxerto.¹⁹⁶

O avanço no conhecimento sobre os mecanismos da enteropatia crônica do enxerto e a possível implicação da imunidade inata neste processo poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias para contornar este problema. Entre estas, a utilização de doadores com melhor compatibilidade HLA com o receptor e o transplante de enxerto multivisceral associado com procedimento tipo dominó, de transplante de fígado nos casos de necessidade de retransplante para tratamento de rejeição crônica do intestino.

Este procedimento de dominó foi utilizado, com sucesso, em uma paciente deste estudo. Essa paciente, adulta, recebeu enxerto multivisceral modificado e evoluiu com disfunção grave da função intestinal secundária a rejeição crônica do enxerto. A função hepática estava preservada e a biópsia hepática era normal. A paciente foi retransplantada com enxerto multivisceral e seu fígado nativo foi transplantado, com sucesso, em outro receptor com falência hepática.

- **Doença do enxerto contra o hospedeiro - GVHD**

Apesar da ansiedade aparente durante o Primeiro Simpósio Internacional de Transplante de Intestino, realizado em Londres, em 1988,¹⁹⁷ ao contrário da expectativa inicial, GVHD é complicação infrequente do transplante de intestino isolado e multivisceral. Tendência, não comprovada estatisticamente, a aumento da incidência de GVHD, foi relatada em receptores de enxerto composto, particularmente naqueles que receberam pré-condicionamento com terapia antilinfocítica. Este evento poderia ser explicado pela citoablação dos linfócitos do receptor.⁴

- **Equipe multidisciplinar**¹⁹⁸

No período deste estudo, a adoção de uma abordagem multidisciplinar para o manejo dos pacientes com falência intestinal, antes e após transplante, foi determinante no avanço desta modalidade de tratamento.

A evolução do conhecimento técnico científico na área de transplantes e o entendimento da necessidade de integração entre os membros da equipe, de forma racional e disciplinada, resultaram em melhora significativa dos resultados.

- **Nomenclatura**

Não existe uniformidade de nomenclatura para designar as várias modalidades de transplante intestinal entre os diferentes centros de transplante. Torna-se necessário a obtenção de consenso que facilite a manutenção e acurácia dos dados do RITI e a comparação de resultados. Apesar disso, ainda existe disputa na designação dos tipos de enxertos com proposta mais ampla,¹⁴³ que os divide em duas categorias: a- enxerto de intestino isolado; b- intestino associado a fígado e outra mais específica que denomina os enxertos, conforme descrito neste estudo.^{199, 200}

- **Sobrevida do receptor e do enxerto**

A sobrevida dos receptores e dos enxertos melhorou significativamente ao longo do tempo, refletindo a evolução do manejo dos pacientes, a evolução técnica e a melhora dos protocolos de imunossupressão. Os benefícios da imunossupressão do tipo II foram comprometidos a partir do décimo ano pós-transplante resultando em sobrevidas comparáveis às observadas com a imunossupressão do tipo I. A utilização de terapia de indução seguida de imunossupressão do tipo II, não preveniu a perda do enxerto em longo prazo.

O seguimento pós-transplante dos receptores que receberam pré-condicionamento não é longo o suficiente para permitir a avaliação dos efeitos, em longo prazo.

De acordo com a conferência de consenso organizada pelo NIDDK e pela ASPEN, os pacientes portadores de intestino curto devem ser encaminhados precocemente para avaliação de transplante de intestino, pois, os resultados são melhores quando o transplante é realizado mais precocemente.⁹⁰

A drenagem venosa do enxerto, se portal ou sistêmica, não alterou a sobrevida ou as causas de perda do enxerto. A recomendação é utilizar a drenagem sistêmica para pacientes com

hilos hepáticos cirurgicamente difíceis, com transplante prévio de intestino, tempo prolongado de isquemia fria e, obviamente, nos pacientes com trombose mesentero-espleno-portal, candidatos a transplante de intestino isolado.

A melhor tolerância do enxerto contendo fígado observada neste estudo é provavelmente relacionada ao efeito imunoprotetor do fígado transplantado.^{5,81}

A menor sobrevida dos receptores de enxerto multivisceral, apesar da inclusão do fígado no enxerto, possivelmente reflete a complexidade da doença dos candidatos a esta modalidade de transplante. Estes pacientes são intensamente imunossuprimidos pela doença primária e por fatores inerentes à cirurgia, tais como, a esplenectomia e alteração dos mecanismos fisiológicos antirrefluxo gastroesofágico, expondo tais pacientes a episódios recorrentes de pneumonia de aspiração.

Em dois pacientes adultos, receptores de enxerto multivisceral, o bloco esplenopancreático-duodenal foi preservado. Estes pacientes estão vivos e livres de infecções, 7 e 8 anos após transplante, corroborando a ideia de que o baço nativo exerce função protetora contra infecções (dados não publicados).

- **Reabilitação e qualidade de vida após transplante**

Os dados referentes à reabilitação e qualidade de vida após transplante dos pacientes deste estudo foram publicados em 2012.¹³⁷

O suporte familiar e social e a modalidade de enxerto foram os fatores preditivos mais significativos para sobrevida do receptor e do enxerto na experiência da Universidade de Pittsburgh. Adolescentes e mulheres casadas foram os grupos de receptores de transplante de intestino e multivisceral de maior risco de desintegração do suporte familiar e social, em longo prazo.

A maioria dos pacientes pediátricos e adultos atingiram autonomia nutricional, confirmando a funcionalidade do enxerto intestinal.²⁰¹

Oitenta e oito por cento dos pacientes transplantados durante este estudo, crianças e adultos, apresentaram pontuação alta na escala de performance de Karnofsky, confirmando a funcionalidade pós-transplante.

Retransplante

Retransplante do intestino é historicamente associado com altas taxas de morbimortalidade.^{141, 202} O RITI mostrou em 2005 que a sobrevida em cinco anos de receptores

de retransplante de intestino era de somente 20%. Os dados do RITI de 2007, no entanto, mostraram tendência de melhoria dos resultados de retransplante de intestino.

Este estudo demonstrou que os resultados do retransplante para tratamento de falência de enxerto intestinal isolado ou composto são comparáveis com os resultados de transplantes primários atenuando a descrença com o retransplante de intestino como forma de resgate de pacientes com falência de enxertos abdominais excetuados os renais.

Embora seja aceito pela maioria dos centros de transplante, que a presença do fígado no segundo transplante está associada a menor índice de rejeição e a maior taxa de sobrevida, essa evidência não está cientificamente comprovada. Retransplantes usando enxertos contendo fígado e intestino só são capazes de aumentar a sobrevida e diminuir os índices de rejeição quando o transplante primário, também, continha fígado no enxerto. Os retransplantes para receptores que primariamente receberam enxertos que não continham fígado, mesmo quando o novo enxerto contém fígado não melhoram o prognóstico.^{137, 203}

As melhorias refletem o desenvolvimento das estratégias de cuidado dos receptores, incluindo uma abordagem em duas etapas para o retransplante do intestino isolado (remoção do primeiro enxerto, interrupção da imunossupressão, seguidos de retransplante). A individualização da abordagem imunossupressora no momento do retransplante é outro fator que contribuiu para o aumento da sobrevida de receptor e do enxerto.^{4, 141}

Os resultados de retransplante de intestino na população pediátrica deste estudo mostraram melhora significativa das taxas de sobrevida do enxerto e do receptor em cinco anos. Esse resultado foi atribuído aos avanços nos protocolos de imunossupressão, evolução das técnicas cirúrgicas, indicação apropriada do momento do retransplante e melhora do manejo das doenças infecciosas.¹⁴¹

Outro aspecto técnico importante da cirurgia de retransplante é a utilização de embolização pré-operatória do conduto arterial do enxerto por meio de acesso endovascular pela radiologia intervencionista. Esta estratégia pode ser utilizada tanto no momento da enterectomia do enxerto (abordagem em duas etapas), quanto na remoção do enxerto realizada simultaneamente com o retransplante.⁷⁰

Publicações

As publicações mais relevantes, desde o início da experiência com transplante de intestino e multivisceral, na Universidade de Pittsburgh, foram as de Starzl et al.,³ Todo et al.⁴⁷, Todo et al.,¹²⁹ Abu-Elmagd et al.,⁵ Starzl et al.,¹⁶⁸ Abu-Elmagd et al.,⁸¹ Reyes et al.,¹⁶⁹ Abu-Elmagd et al.,⁴ e Abu-Elmagd et al.¹³⁷

CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

O transplante de intestino é único meio capaz de reverter a insuficiência intestinal e hepática, associadas à desnutrição grave, de pacientes com doença avançada, para os quais a NPT não pode mais ser usada.

A evolução técnica com melhora dos resultados contribuiu decisivamente para o reconhecimento desta modalidade de tratamento pelos órgãos federais de controle de políticas de saúde nos Estados Unidos.

A experiência da Universidade de Pittsburgh demonstrou melhora acentuada dos resultados de transplantes intestinal e multivisceral no período de 1990 a 2010.

Os principais marcos, referentes à técnica cirúrgica, que contribuíram para melhora dos resultados foram:

- **Cirurgia dos doadores**

1. Retirada simultânea de pâncreas e intestino de um mesmo doador para dois receptores diferentes.
2. Preservação do complexo pancreato-duodenal em bloco nos enxertos da modalidade fígado-intestino.
3. Retirada do cólon em bloco com o intestino, preservando a válvula ileocecal.

- **Cirurgia em *back table***

1. O uso do patch de Carrel constituiu evolução da técnica em *back table*.
2. Preparo cuidadoso de condutos vasculares destinados a enxertos vasculares para serem interpostos entre os vasos do receptor e os do enxerto.
3. Anastomose do conduto arterial ao pedículo do enxerto antes de transferir o enxerto para a cavidade abdominal do receptor.
4. Exclusão do baço do enxerto multivisceral.

- **Cirurgia do receptor**

1. Possibilidade técnica de realização de transplante multivisceral.
2. Transplante multivisceral modificado com preservação do fígado e baço nativos,

com ou sem a presença do bloco duodeno pancreático, nos pacientes com função hepática preservada.

3. Realização das anastomoses dos enxertos arterial e venoso antes de transferir o enxerto para o campo operatório.
4. Modificações na reconstrução do trato gastrointestinal: anastomose colédococoledociana em casos de transplante multivisceral modificado; anastomose duodeno-duodenal quando é possível manutenção de segmento de duodeno nativo; preservação do retosigmoide em pacientes com pseudo-obstrução e reconstrução do trânsito por anastomose ileorretal; manutenção do conduto de cólon, nos casos em que a perda original do intestino foi tratada com anastomose duodenocólica, permitindo reconstrução por anastomose do conduto de cólon nativo com o jejuno do enxerto; manutenção do cólon no enxerto.
5. Reconstrução da parede abdominal pela adoção de estratégias, tais como, implante de expansores de pele, redução do enxerto, partição do fígado nos enxertos multiviscerais, retalho miocutâneo, uso de telas de polipropileno, ou transplante de parede abdominal do doador.

Apesar da evolução técnica descrita, a melhora observada nos resultados não pode ser creditada exclusivamente a ela. O progresso da imunologia com o advento de imunossuppressores mais eficientes, melhora do conhecimento em farmacologia com repercussão positiva na abordagem anestésica, avanço tecnológico que permitiu monitorização mais efetiva do paciente no pré, per e pós-operatório e detecção precoce das alterações metabólicas e a participação de equipe multiprofissional no cuidado do paciente ocorreram simultaneamente. Essas inovações possibilitaram abordagem clínica mais racional e tiveram, também grande impacto nos resultados consistentemente melhores ao longo do tempo.

O restabelecimento completo da autonomia nutricional e subsequente melhora da qualidade de vida faz com que o transplante intestinal seja hoje considerado como parte integral do algoritmo de manejo dos graves distúrbios nutricionais em pacientes portadores de falência intestinal ou de doença abdominal complexa.

PERSPECTIVAS

9. PERSPECTIVAS

Com a melhora contínua da sobrevida, o transplante de intestino e multivisceral enfrenta novos problemas que precisam ser solucionados. O mais importante deles, talvez seja a sobrevida em longo prazo com prevenção da rejeição crônica para os enxertos intestinais que não contêm fígado.

Avanço no conhecimento que possa resultar em melhor cuidado pós-operatório constitui outro problema.

Previsão dos pacientes que evoluirão com rejeição constitui outro importante problema. No momento o diagnóstico é feito apenas por meio de biópsias quando o fenômeno da rejeição já está estabelecido. A descoberta de marcador específico para rejeição seria fantástico avanço para essa área do conhecimento.

A necessidade de manutenção da imunossupressão e suas complicações em longo prazo continuam a ser o maior desafio para a longevidade do enxerto. Indução de tolerância ao enxerto utilizando terapia celular por meio de linfócitos reguladores T e B poderia ser uma boa alternativa.

Existe associação comprovada entre anticorpos circulantes anti-HLA e perda do enxerto devido à rejeição, com achados consistentes de arteriopatia crônica. A possível atenuação dessa resposta pela presença do fígado no enxerto é investigação científica que merece aprofundamento.

Finalmente, o desenvolvimento do conhecimento sobre bases moleculares da imunidade inata e adquirida poderá trazer as inovações que, aliadas ao desenvolvimento da técnica cirúrgica, permitirão melhora adicional da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abu-Elmagd K, Bond G, Reyes J, Fung J. Intestinal transplantation: a coming of age. *Adv Surg* 2002; 36:65-101.
2. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM. Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum* 1967; 18:356-7.
3. Starzl T, Rowe MI, Todo S, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989 March 10; 261(10):1449-57.
4. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg* 2009; 250(4):567-8.
5. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, et al. Clinical intestinal transplantation: new perspectives and immunologic considerations. *J Am Coll Surg* 1998; 186(5):512-25.
6. Starzl TE, Kaupp HA Jr. Mass homotransplantation of abdominal organs. *Surg Forum* 1960; 11:28-30.
7. Carrel A. La technique des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902; 98:859-63.
8. Carrel A. The transplantation of organs. A preliminary communication. *JAMA* 1905; 45:1645.
9. Ullmann E. Offizielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1901; 14:599.
10. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation *Wien Klin Wochenschr* 1902; 15:281-2.
11. Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. *JAMA* 1906; XLVII (20):1648-51.
12. Lillehei RC, Goott B, Miller AF. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg* 1959; 150(4):543-59.
13. Monchik GJ, Russell PS. Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological considerations. *Surgery* 1971; 70(5):693-702.
14. Hay JM, Fragniez PL, Parc R, et al. Resultats de l'allogreffe orthotopique de l'intestin grêle chez le porc. *Ann Chir* 1974; 28:1063.

15. Kort WJ, Westbroek DL, MacDicken I, et al. Orthotopic Total Small Bowel Transplantation in the Rat. *Eur Surg Res* 1973; 5:81-9.
16. Alican F, Hardy JD, Cayirli M, et al. Intestinal transplantation: laboratory experience and report of a clinical case. *Am J Surg* 1971; 121:150-9.
17. Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery* 1967; 62(4):721-41.
18. Okumura M, Fujimura I, Ferrari AA, et al. Transplante de intestino delgado. Apresentação de um caso. *Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1969; 24:39-54.
19. Olivier CL, Retorri R, Olivier CH, et al. Homotransplantation orthotopique de l'intestin grele et des colons droit et transverse chez l'homme. *J Chir (Paris)* 1969; 98(4):323-30.
20. Okumura M, Mester M. The coming of age of small bowel transplantation: a historical perspective. *Transplant Proc* 1992; 24(3):1241-2.
21. Fortner JG, Shiu MH, Kunlin A, et al. Orthotopic intestinal allografting after massive intestinal resection. *Bull La Soc Int Chir* 1972; 31(4):264-71.
22. Margreiter R. The history of intestinal transplantation. *Transplant Reviews* 1997; 11(1):9-21.
23. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs; 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033.
24. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R, et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. *Transplantation* 1986; 42(6):613-21.
25. Williams JW, Sankary HN, Foster PF, et al. Splanchnic transplantation: an approach to the infant dependent on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease. *JAMA* 1989; 261(10):1458-62.
26. Deltz E, Mengel W, Hamelmann H. Small bowel transplantation: report of a clinical case. *Prog Pediatr Surg* 1990; 25:90-6.
27. Goulet O, Révillon Y, Canioni D, et al. Two and one-half-year follow-up after isolated cadaveric small bowel transplantation in an infant. *Transplant Proc* 1992; 24(3):1224-5.
28. Starzl T, Kaupp HA, Brock DR, et al. Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg* 1962; 103:219-29.
29. Starzl T, Todo S, Tzakis A, et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210:374-86.

30. Grant D, Wall W, Mimeault R, et al. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990; 335(8683):181-4.
31. D'Alessandro AM, Kalayolu M, Sollinger HW, et al. Liver-intestinal transplantation: a report of a case. *Transplant Proc* 1992; 24:1228-9.
32. Murase N, Demetris AJ, Woo J, et al. Lymphocyte traffic and graft-versus-host disease after fully allogeneic small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3246-47.
33. Margreiter R, Königsrainer A, Schmid T, et al. Successful multivisceral transplantation. *Transplant Proc.* 1992 Jun; 24(3):1226-7.
34. McAllister V, Wall, Ghent C, et al. Successful small intestine transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1236-7.
35. Schroeder P, Goulet O, Lear PA. Small bowel transplantation: European experience [Letter]. *Lancet* 1990; 336:110.
36. Goulet O, Revillon Y, Jan D, et al. Small-bowel transplantation in children. *Transplant Proc* 1990; 22:2499.
37. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2(8670): 1000-4.
38. Todo S, Demetris A, Ueda Y, et al. Renal transplantation in baboons under FK 506. *Surgery* 1989;106(2):444-51.
39. Todo S, Demetris AJ, Ueda Y, et al. Canine kidney transplantation with FK-506 alone or in combination with cyclosporine and steroids. *Transplant Proc.* 1987; 19(5 Suppl 6):57-61.
40. Todo S, Murase N, Ueda Y, et al. Effect of FK506 in experimental organ transplantation. *Transplant Proc.* 1988; 20(1 Suppl 1):215-9.
41. Todo S, Podesta L, ChapChap P, et al. Orthotopic liver transplantation in dogs receiving FK-506. *Transplant Proc.* 1987; 19(5 Suppl 6):64-7.
42. Todo S, Ueda Y, Demetris JA, et al. Immunosuppression of canine, monkey, and baboon allografts by FK 506: with special reference to synergism with other drugs and to tolerance induction. *Surgery* 1988; 104(2):239-49.
43. Murase N, Kim DG, Todo S, et al. Induction of liver, heart, and multivisceral graft acceptance with a short course of FK 506. *Transplant Proc* 1990; 22(1):74-5.
44. Hoffman AL, Makowka L, Cai X, et al. The effect of FK 506 on small intestine allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 1990; 22(1):76-7.

45. Lee KKW, Stangl MJ, Todo S, et al. Successful orthotopic small bowel transplantation with short-term FK 506 immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 1990; 22(1):78-9.
46. Tzakis AG, Todo S, Reyes J, et al. Clinical intestinal transplantation: focus on complications. *Transplant Proc* 1992; 24:1238-40.
47. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, et al. Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation* 1992; 53:369-76.
48. Todo S, Tzakis A, Reyes J, et al. Intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc* 1994; 26(3):1409-10.
49. Abu-Elmagd K, Todo S, Tzakis A, et al. Three years clinical experience with intestinal transplantation. *J Am Coll Surg* 1994; 179:385-400.
50. Starzl TE. Reconstructive problems in canine liver transplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 111:733-43.
51. Marchioro TL, Waddell WR, Starzl TE. Use of extracorporeal cadaver perfusion for preparation of organ homografts. *Surg Forum* 1963; 14:174-6.
52. Marchioro TL, Huntley RT, Waddell WR, et al. Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts. *Surgery*. 1963; 54:900-11.
53. Starzl TE. Experience in renal transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1960; 68-71.
54. Calne RY, Pegg DE, Pryse-Davies J, et al. Renal preservation by ice-cooling. An experimental study relating to kidney transplantation from cadavers. *Br Med J* 1963; 2:651-5.
55. Belzer FO, Asby BS, Dumphy JE. 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; 2:536-9.
56. Collins GH, Bravo-Sugarman MB, Terasaki PI. Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hour ice storage. *Lancet* 1969; 2:1219-22.
57. Deltz E, Schroeder P, Gebhardt H, et al. Successful clinical small bowel transplantation: report of a case. *Clin Transplant* 1989; 3:89-91.
58. Mangus RS, Tector AJ, Fridell JA, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) and University of Wisconsin solution (UW) in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2008; 86:298.
59. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158(3):223-30.

60. Starzl TE, Miller C, Broznick B, et al. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Surg Gynecol Obstet* 1987; 165(4):343-8.
61. Corry RJ. Pancreatico-duodenal transplantation with urinary tract drainage. In *Pancreatic Transplantation*. Edited by Groth CG. Philadelphia: W. B. Saunders. 1988;147-153.
62. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DE, et al. Combined hepatic and pancreaticoduodenal procurement for transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168(3):254-8.
63. Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM, et al. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery* 1989; 106(4):685-90; discussion 690-1.
64. Delmonico FL, Jenkins RL, Auchincloss H Jr, et al. Procurement of a whole pancreas and liver from the same cadaveric donor. *Surgery* 1989; 105(6):718-23.
65. Gruessner RW, Sutherland DE: Pancreas transplantation - Part I: the donor operation. *Surg Rounds* 1994; 17:311-24.
66. Geller DA, Dodson SF, Corry RJ. Methods of organ procurement for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 1998; 3: 242-7.
67. Casavilla A, Selby R, Abu-Elmagd K, et al. Logistics and technique for combined hepatic-intestinal retrieval. *Arch Surg* 1992; 216(5):605-9.
68. Sindhi R, Fox I, Heffron T, et al. Procurement and preparation of human isolated small intestinal grafts for transplantation. *Transplantation* 1995; 60:771.
69. Abu-Elmagd KM, Fung JJ, Bueno J, et al. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann of Surg* 2000; 232(5):680-7.
70. Tzakis, A, Todo S, Reyes J, et al. Evolution of surgical techniques in clinical transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(3):1407-8.
71. Furukawa H, Todo S, Reyes J, et al. Technical aspects of small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 1998; 3:279-85.
72. Thai N, Abu-Elmagd K, Khan A, et al. Pancreatic transplantation at the University of Pittsburgh. In: *Clinical Transplants 2004* (PL Terasaki, JM Cecka eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, CA, 2005; 205-14.
73. Starzl TE, Tzakis AG. Pancreatico-duodenal transplantation with enteric exocrine drainage. In: Groth CG, ed. *Pancreatic Transplantation*. Philadelphia: WB Saunders. 1988; 113-29.

74. Mayes JT, Schulak JA. Pancreas revascularization following combined liver pancreas procurement. *Transplant Proc* 1990; 22:588–9.
75. Fernandez-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H, et al. Combined whole pancreas and liver retrieval: comparison between Y-iliac graft and splenomesenteric anastomosis. *Transplant Intl* 1992; 5:54-6.
76. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; (172):335-44.
77. Tzakis A, Todo S, Starzl T. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Annals of Surgery* 1989; 210(5):649–52.
78. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, et al. Abdominal multivisceral transplantation. *Transplantation*. 1995; 59:234-40.
79. Weppler D, Khan R, Fragulidis GP, et al. Status of liver and gastrointestinal transplantation at the University of Miami. *Clin Transplant* 1996; 187-201.
80. Grant DR. Report of the International Registry at the 4th International Symposium on Small Bowel Transplantation. Pittsburgh, 1995.
81. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al. Clinical intestinal transplantation: A decade of a single center experience. *Ann of Surg* 2001; 234(3):404-17.
82. Fung J, Abu-Elmagd K, Todo S. Intestinal and multivisceral transplantation. In: *Digestive Tract Surgery: A Text and Atlas* (RH Bell Jr, ed.) JB Lippincott Company. 1996; 1229-61.
83. Abu Elmagd KM. Intestinal Transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology* 2006 130:Suppl 132-7.
84. Reyes J, Selby R, Abu-Elmagd K, et al. Intestinal and multiple organ transplantation. In: *Textbook of Critical Care, Fourth Edition* (WC Shoemaker, SM Ayers, NA Grenvik, PR Holbrook, eds) WB Saunders Company, Florida, pp 1999; 1986-97.
85. Reyes J, Abu-Elmagd K. Small bowel transplantation in children. In *Devidre and Kelly. Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. 2ª Ed, Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2004; Chapter 21: 402-20.
86. Medicare Coverage Policy Decisions, Intestinal and Multivisceral Transplantation, Department of Health and Human Services Centers for Medicare and Medicaid Services. Program memorandum intermediaries/carriers. Intestinal and multivisceral transplantation. CAG-00036, October 4, 2000.
87. Fishbein TM, Matsumoto CS. Intestinal replacement therapy: timing and

- indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program. *Gastroenterology* 2006; 130:Suppl 147-51.
88. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5(2):80-7.
 89. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry. A New Era Has Dawned. *Ann Surg* 2005; 241(4):607–13.
 90. Intestinal failure: Current and Emerging Therapies Including Transplantation. Proceedings of the NIH-sponsored Workshop on Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2006; 130(2) Suppl.
 91. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34(1):27-32.
 92. Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ. Clinical intestinal transplantation: recent advances and future considerations. In: Norman G, Turka L, eds. *Primer on Transplantation*. 2nd ed. Mt Laurel, NJ. American Society of Transplantation 2001; 610-25.
 93. Stamos J, Martin L, Colangelo J, et al. Intestinal and Multivisceral Transplantation in Patients with Abdominal Malignancy: Disease Recurrent and Survival Outcomes. *Transplantation* 2004; 78(2)Suppl. 057.
 94. Chatzipetrou MA, Tzakis AG, Pinna AD, et al. Intestinal transplantation for the treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis. *Surgery* 2001; 129(3):277-81.
 95. Lang E, Reyes J, Faintuch S, et al. Central venous recanalization in patients with short gut syndrome: restoration of candidacy for intestinal and multivisceral transplantation. *J Vasc Interv Rad* 2005; 16(9):1203-13.
 96. Boucek CD, Abu-Elmagd K. Alternative route transfusion for transplantation surgery in patients lacking accessible veins. *Anesth Analg* 2006; 102:1585-9.
 97. Matarese LE, O’Keefe SJ, Kandil HM, et al. Comprehensive care of the patient with intestinal failure. *Japanese J Clin Nutr* 2005; 106(6):804-9.
 98. Matarese LE, O’Keefe SJ, Kandil HM, et al. Short bowel syndrome: Clinical guidelines for nutrition management. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(10):493-502.
 99. Abu-Elmagd KM, Bond G, Matarese L, et al. Gut rehabilitation and intestinal transplantation. *Therapy* 2005; 2(6):853-4.
 100. Thompson JS, Langnas AN, Pinch LW, et al.: Surgical approach to short-bowel

- syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 1995; 222:600-5; discussion 605-7.
101. Bianchi A: Intestinal loop lengthening—A technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980; 15:145-51.
 102. Kimura K, Soper RT: A new bowel elongation technique for the short-bowel syndrome using the isolated bowel segment Iowa models. *J Pediatr Surg* 1993; 28:792-4.
 103. Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, et al. Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1994; 29:316-20.
 104. Figueroa-Colon R, Harris PR, Birdsong E, et al.: Impact of intestinal lengthening on the nutritional outcome for children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1996; 31:912-6.
 105. Kim HB, Fauza D, Garza J, et al. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003; 38:425-9.
 106. Chang RW, Javid PJ, Oh JT, et al. Serial transverse enteroplasty enhances intestinal function in a model of short bowel syndrome. *Ann Surg* 2006; 243(2):223-8.
 107. Furukawa H, Reyes J, Abu-Elmagd K, et al. Donor procurement for intestinal transplantation. In *The Multi-Organ Donor – Selection and Management*. Oxford, Blackwell Science. 1997; 11:221-40.
 108. Matsumoto S, Kaufman SS, Girlanda R, et al. Utilization of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 941-6.
 109. Moers C, Leuvenink HGD, Ploeg L. Donation after cardiac death: evaluation of revisiting an important donor source. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3):666-73.
 110. Cobianchi L, Zonta S, Vigano J et al. Experimental small bowel transplantation from non-heart-beating donors: a large-animal study. *Transplant Proc* 2009; 41:55–6.
 111. Mariot J, Sadoune L, Jacob F, et al. Hormone levels, hemodynamics, and metabolism in brain dead organ donors. *Transplant Proc* 1995; 27:793-4.
 112. Salim A, Martin M, Brown C, et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21:405-9.

113. Todo S, Makowka L, Tzakis A, et al. Hepatic artery in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987; 19(1 Pt 3):2406-11.
114. Reyes J, Fishbein T, Bueno J, et al. Reduced-size orthotopic composite liver-intestinal allograft. *Transplantation* 1998; 66:489-92.
115. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217(1):82-91.
116. Houssin D, Boillot O, Soubrane O, et al. Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives. *Br J Surg* 1993; 80(1):75-80.
117. Rogiers X, Malago M, Habib N, et al. In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 1995; 59(8):1081-3.
118. de Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe 1988 to 1993. *Transplantation* 1995; 59(10):1371-6.
119. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997; 64(6):871-7.
120. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, et al. Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. *Ann Surg* 1992; 216(3):223-34.
121. Hirose R, Taguchi T, Hirata Y, et al. Immunohistochemical demonstration of enteric nervous distribution after syngeneic small bowel transplantation in rats. *Surgery* 1995; 117(5):560-9.
122. Bueno J, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, et al. Composite liver-small bowel allografts with preservation of donor duodenum and hepatic biliary system in children. *J Pediatr Surg* 35:291-6.
123. Shapiro R, Simmons RL. Renal transplantation. In Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL (eds), *Atlas of Organ Transplantation*. New York, Gower, 1992; 4: 1-21.
124. Yanaga K, Podesta LG, Broznick B, et al. Multiple organ recovery for transplantation. In Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL (eds), *Atlas of Organ Transplantation*. New York, Gower, 1992; 3:1-49.
125. Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, et al. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the grafted liver during liver transplantation. *J Crit Care* 1993; 8:154-60.
126. Todo S, Tzakis A, Reyes J, et al. Small intestinal transplantation in humans with or without colon. *Transplantation* 1994; 57(6):840-8.

127. Abu-Elmagd KM, Mazariegos G, Costa G, et al. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: Improved outcome with new outlook. *Transplantation* 2009; 88(7):926-34.
128. Todo S, Tzakis A, Reyes J, et al. Intestinal transplantation: 4-year experience. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1355-6.
129. Todo S, Reyes J, Furukawa H, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995; 222(3):270-82.
130. Tzakis AG, Nour B, Reyes J, et al. Endorectal pull-through of transplanted colon as part of intestinal transplantation. *Surgery* 1995; 117:451-3.
131. Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, et al. Evolution of clinical transplantation: improved outcome and cost effectiveness. *Transplantation Proc* 1999; 31:582-4.
132. Fryer J, Iyer, Kishore. Innovative approaches to improving organ availability for small bowel transplant candidates. *Gastroenterology* 2006; 130(2):Suppl 152-7.
133. Eid KR, Costa G, Bond GJ, et al. An innovative sphincter preserving pull-through technique with en bloc colon and small bowel transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(8):1940-6.
134. Amesur NB, Zajko AB, Costa G, et al. Combined surgical and interventional radiologic management strategies in patients with arterial pseudo-aneurysms after multivisceral transplantation. *Transplantation* 2014; 97(2):235-44.
135. Papachristou GI, Abu-Elmagd KM, Bond G, et al. Pancreaticobiliary complications after composite visceral transplantation: Incidence, risk, and management strategies. *Gastrointest Endo* 2011; 73(6):1165-73.
136. Zivkovic SA, Eidelman BH, Bond G, et al. The clinical spectrum of neurological disorders after intestinal and multivisceral transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24:164-8.
137. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012; 256(3):494-508.
138. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, et al. Current status of intestinal transplantation. *Adv Surg* 1994; 27:295-316.
139. Murase N, Nalenisk MA, Demetris AJ, et al. Immunomodulation for intestinal transplantation by allograft irradiation, adjunct donor bone marrow infusion, or both. *Transplantation* 2000; 70:1632-41.
140. Furukawa, Reyes, Abu-Elmagd, et al. Review: Clinical intestinal transplantation *Clin Nut* 1996; 15:45-52.

141. Mazariegos, G, Soltys K, Bond G, et al. Pediatric intestinal retransplantation: techniques, management, and outcomes. *Transplantation* 2008; 86(12):1777-82.
142. Colledan M, Zanfi C, Pinna AD. Technical aspects of intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18:291-7.
143. Mazariegos, G, Steffick DE, Horslen S, et al. Intestine Transplantation in the United States, 1998-2008. *Am J Transplant* 2010; 10(2):1020-34.
144. Gondolesi GE, Almau HM. Intestinal Transplantation Outcomes. *Mount Sinai J Med* 2012; 79:246-55.
145. Fecteau, Atkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation: The Canadian Experience. *J Ped Surg* 2001; 36(5):681-4.
146. Dudrick SJ. History of parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(3):243-51.
147. Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130(2):Suppl 158-61.
148. O'Keefe SJ. Candidacy for intestinal transplantation. *Am J Gastr* 2006; 101(7):1644-6.
149. Pomfret EA, Fryer J, Sima CS, et al. Liver and Intestine transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transpl* 2007; 7(2):1376-89.
150. Selvaggi G, Gyamfi A, Kato T, et al. Analysis of vascular access in intestinal transplant recipients using the Miami Classification from the VIIIth International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplantation* 2005; 79(12):1639-43.
151. Miele L, Todo S, Tzakis A, et al. Treatment of upper abdominal malignancies with organ cluster procedures. *Clin Transplant* 1990 April; 4(2): 63-7.
152. Tzakis A, Todo S, Madariaga J, et al. Upper abdominal exenteration in transplantation for extensive malignancies of the upper abdomen – an update. *Transplantation* 1991; 51(3): 727-8.
153. Alessiani M, Tzakis A, Todo S, et al. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation. *J Am Coll Surg* 1995; 180(1): 1-9.
154. Borchert DH. Cavoportal hemitransposition for the simultaneous thrombosis of the caval and portal systems - a review of the literature. *Ann Hepatol* 2008; 7(3):200-11.
155. Kato T, Tzakis AG. Living donor intestinal transplantation – should it be used more frequently? *Pediatr Transplant* 2006; 10(2):140-1.
156. Wada M, Ishii T, Kato T, et al. Living-related small bowel transplantation: two cases experiences. *Transplant Proc* 2005; 37(2):1381-2.

157. Ishii T, Wada M, Nishi K, et al. Living-related intestinal transplantation for a patient with hypoganglionosis. *Pediatr Transplant* 2006; 10:244-7.
158. Furukawa H, Kusne S, Abu-Elmagd K, et al. Effect of CMV Serology on Outcome After Clinical Intestinal Transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28(5): 2780-1.
159. Southard JH. The right solution for organ preservation. *Business Briefing: North American Pharmacotherapy* 2004; 2:1-4.
160. Nakamura K, Nalesnik M, Jaffe, R, et al. Morphological Monitoring of Human Small Bowel Allografts. *Transplant Proc* 1993; 25: 1212.
161. Starzl T, Demetris AJ, Murase N, et al. The lost chord: microchimerism. *Immunol Today* 1996; 17:577-84.
162. Orloff SL, Yin Q, Corless CL, et al. Tolerance induced by bone marrow chimerism prevents transplant vascular sclerosis in a rat model of small bowel transplant chronic rejection. *Transplantation* 2000; 69(7):1295-303.
163. Tattersall C, Gebel H, Haklin M, et al. Lymphocyte responsiveness after irradiation in canine and human intestinal allografts. *Curr Surg* 1989; 46(1):16-19.
164. Bakonyi A, Berho M, Ruiz P, et al. Donor and recipient pretransplant conditioning with nonlethal radiation and antilymphocyte serum improves the graft survival in a rat small bowel transplant model. *Transplantation* 2001; (6):983-8.
165. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Evolution of immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transplant Intern* 2009; 22:96-109.
166. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. A decade of experience with a single dose of rabbit antithymocyte globulin or alemtuzumab pretreatment for intestinal and multivisceral transplantation. *Clin Transplant* 2012; 155-66.
167. Trevizol AP, David AI, Dias ER, et al. Intestinal and multivisceral transplantation immunosuppression protocols-literature review. *Transplant Proc* 2012; 44(8):2445-8.
168. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet*. 2003; 361(9368):1502-10.
169. Reyes J, Mazariegos G, Abu-Elmagd K, et al. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin). *Am J Transplant* 2005; 5:1430-6.

170. Cruz RJ Jr, Costa G, Bond G, et al. Modified multivisceral transplantation with spleen-preserving pancreaticoduodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis “Gardner’s syndrome. *Transplantation* 2011; 91(12):1417-23.
171. Cruz RJ Jr, Costa G, Bond G, et al. Modified “liver-sparing” multivisceral transplant with preserved native spleen, pancreas, and duodenum: technique and long-term outcome. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(11):1709-21.
172. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, et al. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 86(2):239-97.
173. Marchioro TL, Rowlands DTJr, Rifkind D, et al. Splenic homotransplantations. *Annals New York Academy of Sciences* 1964; 120:626-51.
174. Penn I, Starzl TE. Transplantation of extrarenal organs. *Proc Natl Cancer Conf* 1972; 7:437-45.
175. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, et al. Transplantation of the spleen: effect of splenic allograft in human multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2007; 246(3):436-44.
176. Kato T, Kleiner G, David A, Selvaggi G, Nishida S, Madariaga J, Thompson J, Ruiz P, Tzakis A Inclusion of spleen in pediatric multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38(6):1709-10.
177. Charles CA, Kato T, Tzakis AG, et al. Use of a living dermal equivalent for a refractory abdominal defect after pediatric multivisceral transplantation. *Dermatol Surg* 2004; 30(9):1236-40.
178. Alexandrides IJ, Liu P, Marshall DM, et al. Abdominal wall closure after intestinal transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(4):805-12.
179. Tzoracoleftherakis E, Cohen M, Sileri P, et al. Small bowel transplantation and staged abdominal wall reconstruction after shotgun injury. *J Trauma* 2002;53:770-6.
180. Drosou A, Kirsner RS, Kato T, et al. Use of a bioengineered skin equivalent for the management of difficult skin defects after pediatric multivisceral transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):854-8.
181. Levi DM, Tzakis AG, Kato T , et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361(9376):2173-6.
182. Cipriani R, Contedini F, Santoli M. et al. Abdominal wall transplantation with microsurgical technique. *Am J Transpl* 2007; 7(5):1304-7.
183. Selvaggi G, Levi DM, Cipriani R. et al. Abdominal wall transplantation: surgical

- and immunologic aspects. *Transplantation Proc* 2009; 41(2):521-2.
184. Fishbein T, Florman S, Gondolesi G, et al. Noncomposite simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(4):564-5.
 185. Kato T, Tzakis AG. Noncomposite simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation* 2004; 78(3):485-6.
 186. Akhavan A, Jackman SV, Costa G, et al. Urogenital disorders associated with gut failure and intestinal transplantation. *J Urol* 2007; 178(5):2067-72.
 187. Haider H, Tzakis A, Manoharan M, et al. Ureteral reconstruction and bladder augmentation using intestinal allograft in a modified multivisceral transplant patient. *Am J Transplant* 2006; 6:1968-71.
 188. Zivkovic SA, Costa G, Bond G, et al. Treatment of tardive dyskinesia with levetiracetam in a transplant patient. *Acta Neurol Scand* 2008; 115(5):351-53.
 189. Jacewicz M, Marino CR. Neurologic complications of pancreas and small bowel transplantation. *Handbook Clin Neur* 2014; 121:1277-93.
 190. Fernandez D, El-Azzabi TI, Jain V, et al. Neurological problems after pediatric liver transplantation and combined liver and bowel transplantations: a single tertiary centre experience. *Transplantation* 2010; 90(3):319-24.
 191. Matarese LE, Dvorchik I, Costa G, et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency after intestinal and multivisceral transplantation. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):204-9.
 192. Resnick J, Gupta N, Wagner J, et al. Skeletal integrity and visceral transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(10):2331-40.
 193. Ruiz P, Bagni A, Brown R, et al. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc* 2004; 36(2):335-7.
 194. O'Keefe, El Hajj II, Wu T, et al. Endoscopic evaluation of small intestine transplant grafts. *Transplant* 2012; 94(7):757-62.
 195. Adeyi OA, Costa G, Abu-Elmagd KM, et al. Rotavirus infection in adult small intestine allografts: a clinicopathological study of a cohort of 23 patients. *Am J Transplant* 2010; 10(12):2683-9.
 196. Abu-Elmagd K, Wu G, Costa G, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant* 2012; 12(11):3047-60.
 197. Abu-Elmagd K. The history of intestinal transplantation. In Nakim NS, Papalois

- VE, eds. *The History of Organ and Cell transplantation*. London: Imperial College Press; 2003; p. 171.
198. Matarese LE, Jeppesen PB, O’Keefe SJD. Short bowel syndrome in adults: the need for an interdisciplinary approach and coordinated care. *J Parent Ent Nutr* 2014; 38(1): Suppl 60-4.
 199. Abu-Elmagd KM. Preservation of the native spleen, duodenum, and pancreas in patients with multivisceral transplantation: Nomenclature, dispute of origin and proof of premise. *Transplantation* 2007; 84(9):1208-9.
 200. Abu-Elmagd, KM. The small bowel contained allografts: existing and proposed nomenclature. *Am J Transplant* 2011; 11:184-5.
 201. Matarese L, Costa G, Bond G, et al. Therapeutic efficacy of intestinal and multivisceral transplantation: survival and nutritional outcome. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(5):474-81.
 202. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP. Repeat organ transplantation in the United States 1997-2005. *Am J Transplant* 2007; 7(5Pt2): 1224-433.
 203. Wu G, Cruz RJ, Costa G. Outcome of adult intestinal retransplantation at a single center experience: Comparison of a liver-free and liver-inclusive graft. *Transplantation*, in press.
 204. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Fung JJ, et al. Clinical intestinal transplantation in 1998: Pittsburgh experience. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62(2):244-7.
 205. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, et al. Clinical intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(3):2195-7.
 206. Furukawa H, Reyes J, Abu-Elmagd et al. Intestinal transplantation at the University of Pittsburgh: six-year experience. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):688-9.
 207. Furukawa H, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. Intestinal transplantation in 31 adults. *Transplant Proc* 1996; 28(5):2731-2.
 208. Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, et al. Current status of intestinal transplantation in children *J Ped Surg* 1998; 33(2):243-54.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Pittsburgh em 2003, revisado em 2006 – IRB – Institutional Review Board.



University of Pittsburgh
Institutional Review Board

Exempt and Expedited Reviews
Christopher M. Ryan, Ph.D., Vice Chair

3500 Fifth Avenue
Suite 105
Pittsburgh, PA 15213
Phone: 412.578.3424
Fax: 412.578.8566
e-mail: irbexempt@msx.upmc.edu

TO: Kareem Abu-Elmagd
FROM: Christopher M. Ryan, Ph.D., Vice Chair *Chris*
DATE: August 12, 2003

PROTOCOL: Evaluation of Intestinal Transplant Patients from the University of Pittsburgh – Analysis of Survival, Retransplant, Causes of Death, Causes of Graft Postoperative and Immunosuppressive Related Complications.

IRB Number: 0308029

The above-referenced protocol has been reviewed by the University of Pittsburgh Institutional Review Board. This protocol meets all the necessary requirements and is hereby designated as “exempt” under section 45 CFR 46.101(b)(4) Exempt protocols must be re-reviewed every three years. If you wish to continue the research after that time, a new application must be submitted.

- If any modifications are made to this project, please submit an ‘exempt modification’ form to the IRB.
- Please advise the IRB when your project has been completed so that it may be officially terminated in the IRB database.
- This research study may be audited by the University of Pittsburgh Research Conduct and Compliance Office.

Approval Date: 8/12/2003
Renewal Date: 8/12/2006

CR/ky

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Pittsburgh em 2012 –
IRB – Institutional Review Board.

Page 1 of 1



University of Pittsburgh
Institutional Review Board

3500 Fifth Avenue
Pittsburgh, PA 15213
(412) 383-1480
(412) 383-1508 (fax)
<http://www.irb.pitt.edu>

Memorandum

To: Dr. Guilherme Costa
From: Sue Beers PhD, Vice Chair
Date: 9/18/2012
IRB#: PRO12080472
Subject: Technical Evolution of Intestinal and Multivisceral Transplantation

The above-referenced protocol has been reviewed by the University of Pittsburgh Institutional Review Board. Based on the information provided to the IRB, this project includes no involvement of human subjects, according to the federal regulations [§45 CFR 46.101.b.4].

Given this determination, you may now begin your project.

Please note the following information:

- If any modifications are made to this project, use the "**Send Comments to IRB Staff**" process from the project workspace to request a review to ensure it continues to meet the determination.
- Upon completion of your project, be sure to finalize the project by submitting a "**Study Completed**" report from the project workspace.

Please be advised that your research study may be audited periodically by the University of Pittsburgh Research Conduct and Compliance Office.

ANEXO C – Critérios para diagnóstico de morte encefálica da AAN – American Academy of Neurology.



**PRACTICE PARAMETERS:
DETERMINING BRAIN DEATH IN ADULTS**

(Summary Statement)

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

Overview. Brain death is defined as the irreversible loss of function of the brain, including the brainstem. Brain death from primary neurologic disease usually is caused by severe head injury or aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In medical and surgical intensive care units, however, hypoxic-ischemic brain insults and fulminant hepatic failure may result in irreversible loss of brain function. In large referral hospitals, neurologists make the diagnosis of brain death 25 to 30 times a year.

Justification. Brain death was selected as a topic for practice parameters because of the need for standardization of the neurologic examination criteria for the diagnosis of brain death. Currently, there are differences in clinical practice in performing the apnea test and controversies over appropriate confirmatory laboratory tests. This document outlines the clinical criteria for brain death and the procedures of testing in patients older than 18 years.

Description of the process. All literature pertaining to brain death identified by MEDLINE for the years 1976 to 1994 was reviewed. The key words "brain death" and "apnea test" (subheading, "adult") were used. Peer-reviewed articles with original work were selected. Current textbooks of neurology, medicine, pulmonology, intensive care, and anesthesia were reviewed for opinion. On the basis of this review and expert opinion, recommendations are presented as standards, guidelines, or options. *The recommendations in this document are guidelines unless otherwise specified (see Definitions).*

I. Diagnostic criteria for clinical diagnosis of brain death

- A. Prerequisites. Brain death is the absence of clinical brain function when the proximate cause is known and demonstrably irreversible.
 1. Clinical or neuroimaging evidence of an acute CNS catastrophe that is compatible with the clinical diagnosis of brain death
 2. Exclusion of complicating medical conditions that may confound clinical assessment (no severe electrolyte, acid-base, or endocrine disturbance)
 3. No drug intoxication or poisoning
 4. Core temperature $\geq 32^{\circ}\text{C}$ (90°F)

- B. The three cardinal findings in brain death are coma or unresponsiveness, absence of brainstem reflexes, and apnea.
 1. Coma or unresponsiveness--no cerebral motor response to pain in all extremities (nail-bed pressure and supraorbital pressure)
 2. Absence of brainstem reflexes
 - a) Pupils
 - (a) No response to bright light
 - (b) Size: midposition (4 mm) to dilated (9 mm)
 - b) Ocular movement
 - (a) No oculoccephalic reflex (testing only when no fracture or instability of the cervical spine is apparent)
 - (b) No deviation of the eyes to irrigation in each ear with 50 ml of

Brain Death

Page 2

- cold water (allow 1 minute after injection and at least 5 minutes between testing on each side)
- c) Facial sensation and facial motor response
 - (a) No corneal reflex to touch with a throat swab
 - (b) No jaw reflex
 - (c) No grimacing to deep pressure on nail bed, supraorbital ridge, or temporomandibular joint
 - d) Pharyngeal and tracheal reflexes
 - (a) No response after stimulation of the posterior pharynx with tongue blade
 - (b) No cough response to bronchial suctioning
3. Apnea--testing performed as follows:
- a) Prerequisites
 - (a) Core temperature $\geq 36.5^{\circ}\text{C}$ or 97°F
 - (b) Systolic blood pressure ≥ 90 mm Hg
 - (c) Euvolemia. *Option:* positive fluid balance in the previous 6 hours
 - (d) Normal PCO_2 . *Option:* arterial $\text{PCO}_2 \geq 40$ mm Hg
 - (e) Normal PO_2 . *Option:* preoxygenation to obtain arterial $\text{PO}_2 \geq 200$ mm Hg
 - b) Connect a pulse oximeter and disconnect the ventilator.
 - c) Deliver 100% O_2 , 6 l/min, into the trachea. *Option:* place a cannula at the level of the carina.
 - d) Look closely for respiratory movements (abdominal or chest excursions that produce adequate tidal volumes).
 - e) Measure arterial PO_2 , PCO_2 , and pH after approximately 8 minutes and reconnect the ventilator.
 - f) If respiratory movements are absent and arterial PCO_2 is ≥ 60 mm Hg (*option:* 20 mm Hg increase in PCO_2 over a baseline normal PCO_2), the apnea test result is positive (ie, it supports the diagnosis of brain death).
 - g) If respiratory movements are observed, the apnea test result is negative (ie, it does not support the clinical diagnosis of brain death), and the test should be repeated.
 - h) Connect the ventilator if, during testing, the systolic blood pressure becomes ≤ 90 mm Hg or the pulse oximeter indicates significant oxygen desaturation and cardiac arrhythmias are present; immediately draw an arterial blood sample and analyze arterial blood gas. If PCO_2 is ≥ 60 mm Hg or PCO_2 increase is ≥ 20 mm Hg over baseline normal PCO_2 , the apnea test result is positive (it supports the clinical diagnosis of brain death); if PCO_2 is < 60 mm Hg or PCO_2 increase is < 20 mm Hg over baseline normal PCO_2 , the result is indeterminate, and an additional confirmatory test can be considered.

II. Pitfalls in the diagnosis of brain death

The following conditions may interfere with the clinical diagnosis of brain death, so that the diagnosis cannot be made with certainty on clinical grounds alone. Confirmatory tests are recommended.

- A. Severe facial trauma
- B. Preexisting pupillary abnormalities
- C. Toxic levels of any sedative drugs, aminoglycosides, tricyclic antidepressants, anticholinergics,

Brain Death

Page 3

- D. antiepileptic drugs, chemotherapeutic agents, or neuromuscular blocking agents
- D. Sleep apnea or severe pulmonary disease resulting in chronic retention of CO_2

III. Clinical observations compatible with the diagnosis of brain death

These manifestations are occasionally seen and should not be misinterpreted as evidence for brainstem function.

- A. Spontaneous movements of limbs other than pathologic flexion or extension response
- B. Respiratory-like movements (shoulder elevation and adduction, back arching, intercostal expansion without significant tidal volumes)
- C. Sweating, blushing, tachycardia
- D. Normal blood pressure without pharmacologic support or sudden increases in blood pressure
- E. Absence of diabetes insipidus
- F. Deep tendon reflexes; superficial abdominal reflexes; triple flexion response
- G. Babinski reflex

IV. Confirmatory laboratory tests (*Options*)

Brain death is a clinical diagnosis. A repeat clinical evaluation 6 hours later is recommended, but this interval is arbitrary. A confirmatory test is not mandatory but is desirable in patients in whom specific components of clinical testing cannot be reliably performed or evaluated. It should be emphasized that any of the suggested confirmatory tests may produce similar results in patients with catastrophic brain damage who do not (yet) fulfill the clinical criteria of brain death. The following confirmatory test findings are listed in the order of the most sensitive test first. Consensus criteria are identified by individual tests.

- A. Conventional angiography. No intracerebral filling at the level of the carotid bifurcation or circle of Willis. The external carotid circulation is patent, and filling of the superior longitudinal sinus may be delayed.
- B. Electroencephalography. No electrical activity during at least 30 minutes of recording that adheres to the minimal technical criteria for EEG recording in suspected brain death as adopted by the American Electroencephalographic Society, including 16-channel EEG instruments.
- C. Transcranial Doppler ultrasonography
 1. Ten percent of patients may not have temporal insonation windows. Therefore, the initial absence of Doppler signals cannot be interpreted as consistent with brain death.
 2. Small systolic peaks in early systole without diastolic flow or reverberating flow, indicating very high vascular resistance associated with greatly increased intracranial pressure.
- D. Technetium-99m hexamethylpropyleneamineoxime brain scan. No uptake of isotope in brain parenchyma ("hollow skull phenomenon").
- E. Somatosensory evoked potentials. Bilateral absence of N20-P22 response with median nerve stimulation. The recordings should adhere to the minimal technical criteria for somatosensory evoked potential recording in suspected brain death as adopted by the American Electroencephalographic Society.

V. Medical record documentation (*Standard*)

- A. Etiology and irreversibility of condition
- B. Absence of brainstem reflexes
- C. Absence of motor response to pain
- D. Absence of respiration with $\text{PCO}_2 \geq 60$ mm Hg
- E. Justification for confirmatory test and result of confirmatory test

Brain Death**Page 4**

- F. Repeat neurologic examination. *Option:* the interval is arbitrary, but a 6-hour period is reasonable.

Acknowledgements

The Quality Standards Subcommittee wishes to express particular gratitude to Eelco F. M. Wijdicks, MD, for his work in preparing the background paper as well as this summary statement. Jasper R. Daube, MD, served as facilitator for this project.

The Quality Standards Subcommittee thanks the Ethics and Humanities Subcommittee and the fifteen members of the AAN Member Reviewer Network who reviewed and returned comments on these practice parameters. The Subcommittee appreciates the reviews of several other critical care specialists.

Quality Standards Subcommittee: Jay H. Rosenberg, MD (Chair); Milton Alter, MD, Ph.D.; Thomas N. Byrne, MD; Jasper R. Daube, MD; Gary Franklin, MD, MPH; Benjamin Frishberg, MD; Michael L. Goldstein, MD; Michael K. Greenberg, MD; Douglas J. Lanska, MD; Shrikant Mishra, MD, MBA; Germaine L. Odenheimer, MD; George Paulson, MD; Richard A. Pearl, MD; and James Stevens, MD.

Note. This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methods. The AAN recognizes that specific decisions on patient care are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient and are based on all the circumstances involved. Regardless of the conclusions of this statement, the Quality Standards Subcommittee of the AAN recognizes the need to comply with state law.

Reviewers of these practice parameters

Medical societies invited to comment on these practice parameters: The American Academy of Family Physicians (which provided comment), The American Association of Neurological Surgeons, and The American Academy of Pediatrics.

Definitions for classification of evidence

Class I. Evidence provided by one or more well-designed, randomized, controlled clinical trials.

Class II. Evidence provided by one or more well-designed clinical studies such as case-control and cohort studies.

Class III. Evidence provided by expert opinion, nonrandomized historical controls, or one or more case reports.

Definitions for strength of recommendations

Standards. Generally accepted principles for patient management that reflect a high degree of clinical certainty (ie, based on class I evidence or, when circumstances preclude randomized clinical trials, overwhelming evidence from class II studies that directly addresses the question at hand or from decision analysis that directly addresses all the issues).

Guidelines. Recommendations for patient management that may identify a particular strategy or range of

Brain Death**Page 5**

management strategies and that reflect moderate clinical certainty (ie, based on class II evidence that directly addresses the issue, decision analysis that directly addresses the issue, or strong consensus of class III evidence).

Practice options or advisories. Strategies for patient management for which clinical certainty is lacking (ie, based on inconclusive or conflicting evidence or opinion).

Practice parameters. Results, in the form of one or more specific recommendations, from a scientifically based analysis of a specific clinical problem.

Reference

1. The background paper by Eelco F. M. Wijdicks, MD is available upon request at the American Academy of Neurology office.

Approved by the Quality Standards Subcommittee July 20, 1994. Approved by the AAN Practice Committee July 29, 1994. Approved by the AAN Executive Board September 24, 1994. Published in *Neurology* 1995;45:1012-1014.

Address correspondence and reprint requests to Quality Standards Subcommittee, American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN, 55116 or customer service at 1-800-879-1960.

Copyright © 1994 by the American Academy of Neurology.

ANEXO D – Modelo de ficha clínica do doador adotada pela UNOS – United Network for Organ Sharing.

DONOR ADD & ABO VERIFICATION AUTHORIZATION		1
Organ Center Fax: 877-366-6768		
Organ Center Phone: 800-292-9537		
Please PRINT the OPO coordinator's first (FIRST NAME) and last (LAST NAME) name, then date (DATE/TIME) and sign (SIGNATURE) in the spaces provided below.		
OPO: Coordinator: (First name)	(Last name)	
Signature: _____	Date/Time _____	
Donor Summary for ***** *****		Printed on: 05/21/2014 08:37:10
(Donor ID: 337984)		
PROVIDER INFORMATION		
OPO:	PATF - Center for Organ Recovery and Educ.	
Donor hospital:	390164 - UPMC HEALTH SYSTEM PRESBYTERIAN PITTSBURGH, PA	
Time zone:	Eastern	Is Daylight Savings Time observed?: YES
DONOR INFORMATION		
Name: ***** *****	Height:	Blood Type:
Date of birth:	Weight:	O
Age:	Body Mass Index (BMI):	
Gender:	Ethnicity/race: White: White: Not Specified/Unknown	
Cause of death:	Admit date:	
Mechanism of injury:	Pronouncement of death date:	
Circumstance of death:	Cross-clamp date:	
	Cold Ischemic Time:	[Cross-clamp data not available.]
Donor meets ECD criteria:	UNKNOWN	
Donor meets DCD criteria:		
Cardiac arrest/downtime?:		
CPR administered?:		
Donor Highlights:		
Admission course comments:		
MEDICAL & SOCIAL HISTORY		
History of diabetes:		
History of cancer:		
History of hypertension:		
History of coronary artery disease (CAD):		
Previous gastrointestinal disease:		
Chest trauma:		
Cigarette use (>20 pack years) ever:		
Heavy alcohol use (2+ drinks/daily):		
I.V. drug usage:		

According to the OPTN policy in effect on the date of referral,
does the donor have risk factors for blood-borne disease transmission:

Medical & social history comments:

2

VITAL SIGNS - DONOR MANAGEMENT INDICATORS

Begin Date & Time

End Date & Time

Average/Actual BP

Average heart rate (bpm)

High BP

Duration at high (minutes)

Low BP

Duration at low (minutes)

Core Body Temp.

Urine output (cc/hour)

CVP (mm/Hg)

PA Pressure (Sys./Diastolic)

PCWP (mm/Hg)

PAMP (mm/Hg)

CO/CI (L/min / L/min/m²)

Vital Signs comments:

COMPLETE BLOOD COUNT (CBC)

Date

Time

WBC (thous/mcL)

RBC (mill/mcL)

HgB (g/dL)

Hct (%)

Plt (thous/mcL)

Bands (%)

LAB PANEL

Date

Time

Na (mEq/L)

K+ (mmol/L)

Cl (mmol/L)

CO₂ (mmol/L)

BUN (mg/dL)

Creatinine (mg/dL)

Glucose (mg/dL)

Total Bilirubin (mg/dL)

Direct Bilirubin (mg/dL)

Indirect Bilirubin (mg/dL)

SGOT (AST) (u/L)

SGPT (ALT) (u/L)

Alkaline phosphatase (u/L)

GGT (u/L)	3
LDH (u/L)	
Albumin (g/dL)	
Total protein (g/dL)	
Prothrombin (PT) (seconds)	
INR	
PTT (seconds)	
Serum Amylase (u/L)	
Serum Lipase (u/L)	
URINALYSIS	
Date	
Time	
Color	
Appearance	
pH	
Specific gravity	
Protein	
Glucose	
Blood	
RBC	
WBC	
Epith	
Casts	
Bacteria	
Leukocyte Esterase	
ABG's / VENTILATOR SETTINGS	
Date	
Time	
pH	
P _a CO ₂	
P _a O ₂	
HCO ₃	
S _a O ₂	
Mode	
F _i O ₂ (%)	
RR	
V _t (cc)	
PEEP (cmH ₂ O)	
LAB VALUES	
Date	
Time	
CPK (u/L)	
CKMB (ng/mL)	
Troponin I (mg/mL)	

Troponin T (mg/mL)

4

Toxicology Screen:

HbA1c (%):

HbA1c date/time:

Other labs, specify:

CULTURES/MICROBIOLOGY

Date

Time

Type

Result

Comments

MEDICATIONS & FLUIDS

Inotropic medication

Begin date & time

End date & time

Value

Units

Duration (hours)

TRANSFUSION/BLOOD PRODUCTS

Number of transfusions during this (terminal) hospitalization:

Other blood products:

SEROLOGIES

Anti-HBcAb:

Anti-HCV:

Anti-HIV I/II:

Anti-HTLV I/II:

HBsAg:

Anti-CMV:

RPR/VDRL:

HBsAb:

EBV (VCA) (IgG):

EBV (VCA) (IgM):

EBNA:

HLA

CLASS I	A B BW4 CW	A B BW6 CW	
CLASS II	DR DR51 DQ	DR DR52 DQ	DR53

5

CROSSMATCH

Is there time for a preliminary crossmatch: YES

LEFT KIDNEY

Left kidney biopsy:

Left Kidney Pump Values:

Date & Time

Flow (cc/min)

Pressure (mmHg)

Resistance

Left kidney comments:

Left kidney pump device:

Left kidney pump solution:

RIGHT KIDNEY

Right kidney biopsy:

Right Kidney Pump Values:

Date & Time

Flow (cc/min)

Pressure (mmHg)

Resistance

Right kidney comments:

Right kidney pump device:

Right kidney pump solution:

PANCREAS

Pancreas comments:

LIVER

Liver Biopsy:

Liver comments:

INTESTINE

Intestine comments:

HEART

6

LV ejection fraction:

Method:

Shortening fraction (SF):

Septal wall thickness:

LV posterior wall thickness:

Heart comments:

LUNGS

Date intubated:

Lung Measurements

Length of left lung:

Length of right lung:

Aortic knob width:

Diaphragm width:

Chest circ./landmark:

Dist. RCPA to LCPA:

Chest X-ray:

Sputum Gram Stain / Sputum Culture Results:**Type****Date & Time****Result****Comments**

Left lung comments:

Right lung comments:

ANEXO E – Relação de publicações com participação do autor

1. Artigos completos

1. Abu-Elmagd KM, Zak Marsha, Stamos JM, Bond GJ, Jain A, Youk AO, Ezzelarab M, **Costa G**, Wu T, Nalesnik MA, Mazariegos, GV, Sindhi RK, Marcos A, Demetris AJ, Fung JJ, Reyes JD. De novo malignancies after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2004; 77(11):1719-25.
2. Matarese LE, O'Keefe SJ, Kandil HM, Bond G, **Costa G**, Abu-Elmagd K. Comprehensive care of the patient with intestinal failure. *Japanese J Clin Nutr* 2005; 106(6):804-9.
3. Matarese LE, O'Keefe SJ, Kandil HM, Bond G, **Costa G**, Abu-Elmagd K. Short bowel syndrome: Clinical guidelines for nutrition management. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(10):493-502.
4. Abu-Elmagd KM, Bond G, Matarese L, **Costa G**, Koritsky D, Laughlin K, Soltys K, Kandil H, Sindhi R, O'Keefe S, Mazariegos G. Gut rehabilitation and intestinal transplantation. *Therapy* 2005; 2(6):853-64.
5. Matarese L, **Costa G**, Bond G, Stamos J, Koritsky D, O'Keefe SJD, Abu-Elmagd K. Therapeutic efficacy of intestinal and multivisceral transplantation: survival and nutritional outcome. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(5):474-81.
6. Akhavan A, Jackman SV, **Costa G**, Davies B, Wu T, Bond G, Abu-Elmagd K. Urogenital disorders associated with gut failure and intestinal transplantation. *J Urol* 2007; 178(5):2067-72.
7. Zivkovic SA, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd KM. Treatment of tardive dyskinesia with levetiracetam in a transplant patient. *Acta Neurol Scand* 2008; 115(5):351-3.
8. Abu-Elmagd KM, **Costa G**, Bond GJ, WU T, Murase N, Zeevi A, Simmons R, Soltys K, Sindhi R, Wu T, Stein W, Demetris A, Mazariegos G. Evolution of immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transplant Intern* 2009; 22:96-109.

9. Matarese LE, Dvorchik I, **Costa G**, Bond GJ, Koritsky DA, Ferraris RP, Touger-Decker R, O'Sullivan-Maillet JK, Abu-Elmagd KM. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency after intestinal and multivisceral transplantation. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):204-9.
10. Abu-Elmagd KM, **Costa G**, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, Koritsky D, Schuster B, Martin L, Cruz R, Murase N, Zeevi A, Irish W, Ayyash MO, Matarese L, Humar A, Mazariegos G. Five hundred intestinal and multivisceral transplantation at a single center: Major advances with new challenges. *Ann Surg* 2009; 250(4):567-81.
11. Abu-Elmagd KM, Mazariegos G, **Costa G**, Soltys K, bond G, Sindhi R, Green M, Jaffe R, Wu T, Koritsky D, Matarese L, Schuster B, Martin L, Dvorchik I, Nalesnik M. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: Improved outcome with new outlook. *Transplantation* 2009; 88(7):926-34.
12. Abu-Elmagd KM, **Costa G**, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, Simmons R, Soltys K, Sindhi R, Stein W, Demetris A, Mazariegos G. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transplant Internat* 2009; 22(1): 96-109.
13. Zivkovic SA, Eidelman BH, Bond G, **Costa G**, Abu-Elmagd KM. The clinical spectrum of neurological disorders after intestinal and multivisceral transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24:164-8.
14. Eid K, **Costa G**, Bond G, Cruz R, Rubin E, Bielefeldt K, Koritsky D, Abu-Elmagd K. An innovative sphincter preserving pull-through technique with en bloc colon and small bowel transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(8):1940-6.
15. Resnick J, Gupta N, Wagner J, **Costa G**, Cruz R, Martin L, Koritsky D, Perera S, Matarese L, Schuster B, Eid K, Roberts M, Greenspan S, Abu-Elmagd K. Skeletal integrity and visceral transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(10):2331-40.
16. Cruz RJ, **Costa G**, Bond GJ, Soltys K, Stein WC, Wu G, Martin L, Koritsky D, McMichael J, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM. Modified liver-sparing multivisceral transplant with preserved native spleen, pancreas and duodenum: Technique and

- long-term outcome. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(11):1709-21.
17. Adeyi OA, **Costa G**, Abu-Elmagd KM, Wu T. Rotavirus infection in adult small intestine allografts: a clinicopathological study of a cohort of 23 patients. *Am J Transplant* 2010; 10(12):2683-89.
 18. Cruz RJ, **Costa G**, Bond G, Soltys K, Rubin E, Humar A, Abu-Elmagd K. Modified multivisceral transplantation and spleen-preserving pancreaticoduodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis “Gardner’s Syndrome”. *Transplantation* 2011; 91(12):1417-23.
 19. Papachristou GI, Abu-Elmagd KM, Bond G, **Costa G**, Mazariegos GV, Sanders MK, Slivka A. Pancreaticobiliary complications after composite visceral transplantation: Incidence, risk, and management strategies. *Gastrointest Endo* 2011; 73(6):1165-73.
 20. Abu-Elmagd K, Wu G, **Costa G**, Lunz J, Murase N, Martin L, Koritsky D, Irish W, Zeevi A. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant* 2012; 12(11):3047-60.
 21. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, **Costa G**, Zenati MS, Martin L, Koritsky DA, Emerling M, Murase N, Bond GJ, Soltys K, Sogawa H, Lunz J, Al Samman MM, Sindhi R, Mazariegos GV. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012; 256(3):494-508.
 22. Abu-Elmagd KM, **Costa G**, Bond GJ, Soltys K, Martin L, Koritsky DA, Cunha-Melo JR, Sogawa H, Irish W, Tzakis A, Mazariegos G. A decade of experience with a single dose of rabbit antithymocyte globulin or alemtuzumab pretreatment for intestinal and multivisceral transplantation. *Clin Transpl* 2012; 155-66.
 23. Amesur NB, Zajko AB, **Costa G**, Abu-Elmagd KM. Combined surgical and interventional radiologic management strategies in patients with arterial pseudo-aneurysms after multivisceral transplantation. *Transplantation* 2014; 97(2):235-44.
 24. Wu G, Cruz RJ, **Costa G**: Outcome of adult intestinal retransplantation at a single center

experience: Comparison of a liver-free and liver-inclusive graft. Transplantation, in press.

25. Hashimoto K, **Costa G**, Khana A, Fujiki M, Quintini C, Abu-Elmagd KM. Recent Advances in Intestinal and Multivisceral Transplantation. Advances in Surgery, in press.

2. Resumos publicados em Anais de Congressos

1. Bond GJ, **Costa G**, Reyes JD, Abu-Elmagd KM: Use of the endovascular stapler technique for gastrointestinal reconstruction with intestinal transplantation. Festschrift in honor of Dr. Thomas E. Starzl, Pittsburgh, September 2001.
2. Kwak EJ, Bond G, Laughlin K, McHenry B, **Costa G**, Hussein S, Patterson D, Kusne S, Abu-Elmagd K. Invasive fungal infections after small bowel transplantation: Risk factors and efficacy of prophylactic therapy. XX International Congress of the Transplantation Society. Austria Centre, Vienna. September 2004.
3. Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Bond G, Murase N, Wu T, **Costa G**, Soltys K, Demetris A, Marcos A, Starzl T. Fifteen years of single center experience with 353 intestinal and multivisceral transplants: A new era of practical guidelines. 126th Annual Meeting of the American Surgical Association, 2006.
4. Koritsky D, **Costa G**, Bond G, Roberts M, Hoffman B, Schuster B, Stein W, Soltys K, Sogawa H, Rubin E, Requero M, Abu-Elmagd K. Intestinal transplantation for end-stage Crohn's disease: Therapeutic efficacy and disease recurrence. 2012 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference. Hollywood, Florida, December 13-15, 2012.
5. Medsinghe A, Amesur N, Dasyam A, Zajko A, **Costa G**, Abu-Elmagd K. Arterial grafts created in intestinal and multivisceral transplantation: CT and angiographic evaluation of the normal appearance and common complications. 113th Annual Meeting of the ARRS. Washington, DC, April 14-19, 2013.

3. Resumos publicados em Revistas Científicas

1. Stamos J, Martin L, Colangelo J, Koritsky D, Soltys K, **Costa G**, Harris C, Ezzelarab M, Kandil H, Bond G, Abu-Elmagd K. Intestinal and multivisceral transplantation in patients with abdominal malignancy: Disease recurrence and survival outcomes. *Transplantation* 2004; 78(2): Suppl: O57.
2. Abu-Elmagd K, Bond G, Mazariegos G, **Costa G**, Martin D, Sindhi R, Wu T, Soltys, Demetris A, Murase N, Marcos A, Fung J, Starzl TE, Reyes J. Pancreatic transplantation in abdominal visceral recipients: Indications, immunogenicity and functional outcomes. *Transplantation* 2004; 78(2): Suppl: O380.
3. Schuster B, Bond G, Martin L, **Costa G**, Soltys, Mazariegos G, Kandil H, Abu-Elmagd K. Acute irreversible intestinal failure and early intestinal transplantation: Indications and survival outcomes. *Transplantation* 2004; 78(2): Suppl: O61.
4. Martin L, Wu T, Koritsky D, Colangelo J, Laughlin K, Stamos J, Schuster B, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Does isolated intestinal transplantation reverse TPN induced hepatic injury? *Transplantation* 2004; 78(2): Suppl: P617.
5. Reidy M, Schuster B, Emerling M, Stamos J, Laughlin K, Colangelo J, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Physical and occupational rehabilitation before and after intestinal transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2): Suppl: P619.
6. Emerling M, Koritsky D, Martin L, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Psychosocial rehabilitation after intestinal transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2):P873.
7. Harris C, Bond G, Ezzelarab M, **Costa G**, Soltys K, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Intestinal and multivisceral transplantation for portomesenteric venous thrombosis: Technical considerations and therapeutic efficacy. *Transplantation* 2004; 78(2):P607.
8. Laughlin K, Harris C, Martin D, Stamos J, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. The efficacy of intravenous immune globulin (IVIG) in small bowel and multivisceral allografts transplanted across a positive lymphocytotoxic crossmatch. *Transplantation* 2004; 78(2):P13.

9. Bond G, **Costa G**, Soltys K, Abu-Elmagd K, Starzl TE. The role of intestinal reconstruction and rehabilitation in an intestinal transplant center. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):852 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:852.
10. Stamos J, Martin L, Koritsky D, Walsh G, Laughlin K, Schuster B, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Intestinal and multivisceral transplantation for patients with abdominal malignancy: disease recurrence and survival outcome. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):851 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:851.
11. Laughlin K, Martin L, Stamos J, Koritsky D, Dvorchik I, Wu T, Murase N, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. The efficacy of intravenous immune globulin (IVIG) in small bowel and multivisceral allografts transplanted across a positive lymphocytotoxic crossmatch. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):775 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:775.
12. Reidy M, Zafonte R, Schuster B, Emerling M, Koritsky D, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Physical and occupational rehabilitation before and after intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):596 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:596.
13. Emerling M, Ayyash M, Koritsky D, Martin L, Schuster B, Stamos J, Matarese L, Bond G, **Costa G**, Abu-Elmagd K. Psychosocial rehabilitation after intestinal and multivisceral transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):466-467 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:466-467.
14. Schuster B, Bond G, Koritsky D, Emerling M, Martin L, Stamos J, Laughlin K, **Costa G**, Abu-Elmagd K. Early intestinal transplantation for patients with acute irreversible intestinal failure. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):279 and *Transplantation* 82(1) Suppl 3:279.
15. Bond G, Aggarwal S, Schuster B, Soltys K, Sindhi R, **Costa G**, Reyes J, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Is histadine-tryprophan-ketoglutarate (HTK) a better cold preservative solution for intestinal and multivisceral allografts? *Am J Transplant* 2006; 6(S2):279 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:279.

16. Matarese L, Martin L, Koritsky D, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Weight gain and obesity after intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):279 and *Transplantation* 2006; 82(1) Suppl 3:279.
17. Bond G, Soltys K, **Costa G**, Slivka A, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Biliary complications after composite visceral transplantation with preservation of the donor duodenum. *Am J Transplant* 2006; 6(S2):279 and *Transplantation* 82(1) Suppl 3:279.
18. Abu-Elmagd K, Wu T, Bond G, **Costa G**, Kandil H, Soltys K, O'Keefe S, Demetris A. Intestinal transplantation for end stage Crohn's disease: therapeutic efficacy and risk of recurrence. *Am J Gastro* 2006; 101(Suppl 2): 468.
19. Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Bond G, **Costa G**, Sindhi R, Soltys K, Kandil H, Squires R, O'Keefe S. Intestinal transplantation: current status and future considerations. *Am J Gastro* 2006; 101(Suppl 2):S145-S146.
20. Abu-Elmagd KM, Mazariegos G, Bond GJ, Murase N, Wu T, **Costa G**, Soltys K, Sindhi R, Demetris AJ, Marcos A, Starzl TE. The immunoprotective effect of the liver as part of a composite visceral graft: the impact on survival and long-term outcome. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl 1):515.
21. Abu-Elmagd K, **Costa G**, Haider H, Bond G, Wu T, Fontes P, Marsh W, Marcos A, Starzl T. Evolution of the surgical management of portomesenteric venous thrombosis (PMVT): 25 years of experience at a single center. *Am J Transplant* 2007; 7(Suppl 2):297-8.
22. Haider H, **Costa G**, Bond G, Koritsky D, Martin L, Kadry Z, Soltys K, Sindhi, Wu T, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Recipient age and survival after intestinal transplantation: Outcome analysis. *Am J Transplant* 2007; 7(Suppl 2):407.
23. Ayyash M, Steele J, Stone B, **Costa G**, Bond G, Abu-Elmagd K. Psychiatric disorders among candidates for intestinal and multivisceral transplantation: prevalence and risk factors. *Am J Transplant* 2008; 8(Suppl 2):397.

24. Abu-Elmagd KM, Nalesnik M, **Costa G**, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Green M, Jaffe R, Wu T, Patel S, Mazariegos G. Lymphoproliferative disorder, de novo malignancy, and tumor recurrence after intestinal and multivisceral transplantation: Innovative strategies with new outlook. *Am J Transplant* 2008; 8(Suppl 2):477.
25. Patel S, **Costa G**, Bond G, El-Wahidi A, von Websky M, Martin L, Wu T, Matarese L, Soltys K, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. The fate of TPN-associated liver injury after intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(Suppl 2):558.
26. Cunha-Melo J, **Costa G**, Bond GJ, Slivka A, Kandil H, O'Keefe SJ, Soltys K, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation and autologous reconstruction for gastrointestinal failure following bariatric surgery. *Am J Transplant* 2008; 8(Suppl 2):559.
27. Abu-Elmagd KM, **Costa G**, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, Murase N, Cruz R, Zeevi A, Mazariegos G. Evolution and minimization of immunosuppression in five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 2):239.
28. Matarese LE, Martin D, **Costa G**, Bond G, Wu G, Cruz R, Kandil H, Koritsky D, Schuster B, Abu-Elmagd K. Intestinal rehabilitation as an alternative to transplantation for restoration of nutritional autonomy: survival and outcomes. *JPEN* 2010; 34(2):185.
29. Cruz R, **Costa G**, Bond G, Martin D, Matarese LE, Soltys K, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Intestinal and multivisceral transplantation for short bowel syndrome secondary to desmoid tumors: Initial management and nutritional outcome. *JPEN* 2010; 34(2):226.
30. Cruz R, **Costa G**, Bond G, Martin D, Matarese LE, Soltys K, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Intestinal and multivisceral transplantation for the restoration of nutritional autonomy in patients with intestinal pseudoobstruction. *JPEN* 2010; 34(2):227.
31. Wu G, Lunz J, **Costa G**, Bond G, Cruz R, Soltys K, Mazariegos G, Sindhi R, Zeevi A, Abu-Elmagd K. Donor specific human leukocyte antigen (HLA) antibodies and

allograft survival after intestinal transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(Suppl 4):162.

32. Aboutaleb EM, **Costa G**, Stein W, Martin L, Kortisky DA, Soltys K, Bond GJ, Sogawa H, Sindhi R, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM. Intestinal pseudo-obstruction and visceral transplantation: Technical evolution, restoration of gut function, and long-term survival: 2034. *Transplantation* 2012; 94(Suppl 10):274.

4. Capítulos de Livros

1. Bond G, **Costa G**, Mazariegos G, Reyes J, Abu-Elmagd K. Intestinal Failure and Visceral Transplantation: A New Era of Colossal Achievement. In: *Intestinal Failure and Rehabilitation: A Clinical Guide* (L. Matarese, E. Steiger, DL. Seidner, eds) CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, DC 2004; 295-319.
2. **Costa G**, Cruz R, Abu-Elmagd KM. Surgical Shunt versus TIPS for Treatment of Variceal Hemorrhage in the Current Era of Liver and Multivisceral Transplantation. In: *Surgical Clinics of North America* (D. Geller, ed) Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2010; 891-905.
3. **Costa G**, Hendrickson RJ, Cunha-Melo JR, Abu-Elmagd K. Small Bowel and Multivisceral Transplantation. In: *ICU Care of Abdominal Organ Transplant Patients* (A. Al-Khafaji, ed) Oxford University Press-USA 2013; 219-45.

ANEXO F – Ata da defesa de tese



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO GUILHERME COSTA

Realizou-se, no dia 09 de Abril de 2015, às 13:30 horas, na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, **EVOLUÇÃO TÉCNICA DO TRANSPLANTE DE INTESTINO E MULTIVISCERAL**, apresentada por GUILHERME COSTA, número de registro 2014726293, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. José Renan da Cunha Melo - Orientador (UFMG), Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz (UFPE), Prof. Luiz Augusto Carneiro D' Albuquerque (USP/SP), Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha (UFMG), Prof. Samir Rasslan (USP/SP).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavramos a presente ata que, lida e aprovada, será assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 09 de Abril de 2015.

Prof. José Renan da Cunha Melo
Prof. Titular (UFMG)

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Adjunto (UFPE)

Prof. Luiz Augusto Carneiro D' Albuquerque
Titular (USP/SP)

Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha
Titular (UFMG)

Prof. Samir Rasslan
Titular (USP/SP)