

Evidências científicas sobre o transplante intestinal e multivisceral

Scientific evidence on intestinal and multivisceral transplantation

DOI:10.34119/bjhrv5n5-167

Recebimento dos originais: 30/08/2022

Aceitação para publicação: 28/09/2022

Hiltonn Muniz Cordeiro

Residente de Cirurgia Geral Área Básica pelo Hospital Monsenhor Flávio D'Amato
Instituição: Hospital Monsenhor Flávio D'Amato
Endereço: Rua Argemiro Peixoto, 461, Centro, Pirapora - Minas Gerais
E-mail: hiltonncordeiro@yahoo.com

Aline Oliveira Freitas

Residente de Cirurgia Geral pelo Hospital Nossa Senhora das Graças - Sete Lagoas
Instituição: Hospital Nossa Senhora das Graças- Sete Lagoas. Minas Gerais
Endereço: Rua Príncipe Regente, 706, Santa Rita 1, Montes Claros - Minas Gerais
E-mail: alinef194@gmail.com

Thiago Souto Freitas

Graduado em Medicina pelo Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Instituição: Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Endereço: Rua Hugo Santos Silva, 125, Centro, Sete Lagoas - Minas Gerais
E-mail: tsoutofreitas@hotmail.com

Pamela Viana e Silva

Graduada em Medicina pelo Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Instituição: Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
Endereço: Rua João Gênton da Costa, 246, Jabotiana, Aracaju – SE, CEP: 49095-796
E-mail: pamela_mtv@hotmail.com

Danilo Pereira Lima Santos

Residente de Cirurgia Geral pela Santa Casa Montes Claros
Instituição: Santa Casa Montes Claros
Endereço: R. Jovelino Soares, 341, Santa Lúcia, Montes Claros - Minas Gerais
E-mail: danilolima88@yahoo.com.br

Hosannah Leite Filho

Graduado em Medicina pela Universidade Estadual de Feira de Santana
Instituição: Universidade Estadual de Feira de Santana
Endereço: Rodovia dos Náufragos, 5050, Casa F18, Aruana. Aracaju – SE, CEP: 49000-016
E-mail: hosannah@outlook.com

Francinne Possidônio Leão

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário FIP-Moc (UNIFIPMOC)
Instituição: Centro Universitário FIP-Moc (UNIFIPMOC)
Endereço: Rua Wanessa Costa Rabelo Ferreira, 64, João Botelho, Montes Claros - Minas Gerais, CEP: 39402 - 618
E-mail: francinnemg@hotmail.com

Marielle Santos Freitas

Residente em Cirurgia Geral Área Básica pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS)
Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS)
Endereço: Av. Adélia Franco, 3720, CEP: 49040-020
E-mail: mariellefreitasmed@gmail.com

Aleandro Magalhães De Oliveira

Residente de Cirurgia Geral pela Santa Casa de Poços de Caldas
Instituição: Santa Casa de Poços de Caldas
Endereço: Rua Sapucaí, 166, Poços de Caldas - Minas Gerais, CEP: 37701-169
E-mail: aleandromagalhaes@hotmail.com

Ligia Helena Mendes

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituição: Hospital Santa Isabel
Endereço: Rua Sadi Silva, 76, Santo Antônio, Cantagalo – RJ, CEP: 28500-000
E-mail: ligiamendes@yahoo.com.br

RESUMO

O transplante intestinal estabeleceu-se como modalidade terapêutica para pacientes com insuficiência intestinal irreversível, é realizado principalmente em pacientes com síndrome do intestino curto que desenvolveram complicações graves da nutrição parenteral. Os potenciais candidatos devem ser encaminhados para uma equipe multidisciplinar especializada em reabilitação intestinal e, se necessário, transplante, a qualidade de vida após transplante intestinal parece ser melhor ou igual à qualidade de vida em nutrição parenteral de longo prazo. O transplante intestinal evoluiu para uma modalidade terapêutica estabelecida no manejo de pacientes com insuficiência intestinal irreversível, é realizado para pacientes com síndrome do intestino curto ou para pacientes com insuficiência intestinal funcional, com transplante multivisceral reservado para aqueles pacientes com doença hepática terminal associada ou trombose difusa da veia portomesentérica.

Palavras-chave: cirurgia, transplante, intestino, vísceras.

ABSTRACT

Intestinal transplantation has established itself as a therapeutic modality for patients with irreversible intestinal failure, it is performed mainly in patients with short bowel syndrome who have developed serious complications from parenteral nutrition. Potential candidates should be referred to a multidisciplinary team specializing in intestinal rehabilitation and, if necessary, transplantation, quality of life after intestinal transplantation appears to be better than or equal to quality of life on long-term parenteral nutrition. Bowel transplantation has evolved into an established therapeutic modality in the management of patients with irreversible intestinal

failure, it is performed for patients with short bowel syndrome or for patients with functional bowel failure, with multivisceral transplantation reserved for those patients with associated end-stage liver disease or diffuse thrombosis. of the portomesenteric vein.

Keywords: surgery, transplant, intestine, viscera.

1 INTRODUÇÃO

O transplante intestinal (ITx) evoluiu para uma modalidade terapêutica estabelecida no manejo de pacientes com insuficiência intestinal irreversível (FI). É realizado para pacientes com síndrome do intestino curto ou para pacientes com insuficiência intestinal funcional, com transplante multivisceral reservado para aqueles pacientes com doença hepática terminal associada ou trombose difusa da veia portomesentérica. As indicações primárias para transplante intestinal incluem depleção de locais de acesso venoso central, múltiplos episódios de sepse relacionada ao cateter, distúrbio eletrolítico, desidratação e insuficiência hepática colestatia progressiva. Indicações adicionais para transplante intestinal e multivisceral incluem trombose portomesentérica difusa, malignidades limitadas ao compartimento abdominal¹.

O número de pacientes que realizam ITx é muito menor do que outras formas de transplante de órgãos, e há menos centros que o realizam. O Intestinal Transplant Registry (um registro internacional para centros de transplante intestinal) relatou em 2016 que 3.194 pacientes (incluindo 1.731 crianças) receberam um transplante intestinal^{1,2}. A Organ Procurement and Transplantation Network informou que nos Estados Unidos entre 1990 e 2021, um total de 3.286 ITx foram realizados. O número de ITx nos Estados Unidos foi maior em 2007 (198 transplantes); no entanto, o número anual de ITx vem diminuindo, passando de aproximadamente 140 transplantes anuais entre 2014 e 2016 para 96 transplantes em 2020².

O presente artigo tem como objetivo fornecer uma visão geral do transplante intestinal e multivisceral.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de

excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Surgery; Transplant; intestine; Viscera. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 13 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1995 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o transplante intestinal e multivisceral.

3 DESENVOLVIMENTO

O transplante intestinal (ITx) foi realizado em crianças com uma variedade de causas de síndrome do intestino curto (SBS), incluindo anomalias congênitas, enterocolite necrosante, atresia intestinal, volvo do intestino médio, gastrosquise e distúrbios de motilidade. Em adultos, ITx tem sido realizado principalmente naqueles com SBS relacionada à doença de Crohn, trombose mesentérica, trauma e tumores desmoides. Tanto em crianças quanto em adultos, a ITx é geralmente considerada em pacientes que desenvolvem complicações graves relacionadas à nutrição parenteral crônica, como quando mais da metade dos locais normalmente usados para nutrição parenteral (NP; ou seja, veias jugular, subclávia e ilíaca) tornam-se inacessíveis devido à trombose. A sepse relacionada ao cateter resultou em episódios repetidos de infecções disseminadas e/ou bacteremia repetida. Os pacientes desenvolveram doença hepática colestatia atribuível à NP (tais pacientes também podem necessitar de transplante de fígado). Um grande estudo de banco de dados descobriu que pacientes com doença hepática relacionada à NP submetidos a transplante combinado de fígado e intestino tiveram resultados significativamente piores do que pacientes submetidos a ITx isolado. Isso levou a uma mudança no sistema de alocação de órgãos para que órgãos de doadores de todos os Estados Unidos (em

vez de apenas órgãos doados dentro da região geográfica do paciente) pudessem ser oferecidos a pacientes que precisam de enxertos combinados de fígado e intestino para minimizar o risco de morte na lista de transplantes³.

O ITx também é realizado em pacientes que não têm SBS, mas têm outras causas de insuficiência intestinal. Estes incluem distúrbios de dismotilidade (como doença de Hirschsprung generalizada, microcólon megacystis, pseudoobstrução intestinal), distúrbios intestinais genéticos das células da mucosa (como doença de inclusão de microvilosidades e enteropatia em tufo), doenças com alto potencial para degeneração maligna (como adenomatose familiar polipose), tumores neoplásicos do trato gastrointestinal e pâncreas que estão limitados à cavidade abdominal (por exemplo, tumores neuroendócrinos) e lesão intestinal induzida por radiação. Outra indicação para transplante multivisceral de fígado, estômago, pâncreas e intestino delgado e grosso é o desenvolvimento de trombose venosa portomesentérica difusa^{2,3}.

A Sociedade Americana de Transplantes e os Centros de Serviços Medicare e Medicaid inicialmente recomendaram o transplante intestinal nas seguintes condições, falha da nutrição parenteral domiciliar, insuficiência hepática iminente ou evidente, trombose de ≥ 2 veias centrais, dois ou mais episódios por ano de sepse sistêmica, particularmente aqueles que requerem hospitalização com choque e fungemia, episódios frequentes de desidratação, alto risco de morte, SBS grave (gastrotomia, duodenostomia, intestino delgado residual < 10 cm em lactentes e < 20 cm em adultos), hospitalização frequente, dependência de opióides ou pseudo-obstrução e relutância em aceitar nutrição parenteral domiciliar de longo prazo. A adequação desses critérios foi confirmada em pelo menos um estudo que avaliou a sobrevida com base neles³. As contraindicações do ITx são semelhantes às do transplante de fígado e outros órgãos sólidos. A presença de infecção ativa, malignidade agressiva ou metastática, falência multissistêmica de órgãos, edema cerebral e infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana são contraindicações absolutas para Itx³.

A maioria dos pacientes com insuficiência intestinal tem um histórico médico extenso e são encaminhados para casa ou hospital quando são encaminhados para transplante intestinal, qualquer paciente com insuficiência intestinal deve ser encaminhado a um centro terciário com equipe especializada em insuficiência intestinal, pois a reabilitação intestinal tornou-se um primeiro passo importante na avaliação pré-transplante. A equipe de insuficiência intestinal pode usar várias estratégias para o manejo da doença (por exemplo, atender às necessidades nutricionais, otimizar o uso da nutrição parenteral, cirurgia de reabilitação intestinal e, se os pacientes não responderem, transplante intestinal). A avaliação do transplante é então realizada

por uma equipe multidisciplinar que inclui médico transplantador, hepatologista/gastroenterologista, assistente social, coordenador financeiro, farmacêutico, infectologista, cardiologista, nutricionista e psicólogo. Uma biópsia hepática é realizada em pacientes com suspeita de doença hepática, embora possa ser adiada naqueles com características clínicas de doença hepática avançada. A ultrassonografia do fígado e das veias centrais é obtida para avaliar a vasculatura. O uso da venografia por ressonância magnética tem sido proposto como um método mais abrangente para avaliar o acesso venoso central em pacientes pediátricos com insuficiência intestinal⁴.

Os estudos sorológicos incluem testes para citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B e vírus da hepatite C. A tipagem sanguínea do antígeno leucocitário humano (HLA) é realizada para fins de prova cruzada. A avaliação da hipercoagulabilidade é obtida em pacientes com história de trombose de vasos mesentéricos. Parte do resultado da avaliação é determinar se os pacientes devem ser submetidos a ITx isolado ou combinado ITx e fígado ou transplante multivisceral. A combinação de ITx e transplante hepático pode ser necessária naqueles com FI e doença hepática terminal, enquanto um transplante multivisceral pode ser necessário naqueles com FI e presença de neuropatia ou trombose mesentérica extensa. O transplante intestinal sem transplante hepático pode ser viável em alguns pacientes com fibrose portal leve a moderada e disfunção hepática; melhora na histologia do fígado após transplante intestinal foi descrita em tais pacientes^{3,4}.

Nos Estados Unidos, onde são realizados mais transplantes intestinais, o número total de pacientes na lista de espera do ITx vem diminuindo, provavelmente devido aos avanços na reabilitação intestinal. Embora o número de pacientes adultos na lista de espera tenha aumentado, os pacientes pediátricos ainda representam a maioria dos pacientes na lista de espera. O número de pacientes listados para transplante de intestino isolado não é significativamente diferente do número de pacientes listados para transplante combinado fígado-intestino. O tempo médio para transplante entre os pacientes em lista de espera diminuiu ao longo do tempo. Para pacientes listados em 2016 a 2017, o tempo médio para transplante foi de 5,2 meses para adultos e 8,2 meses para receptores pediátricos. A taxa de mortalidade pré-transplante em 2016 e 2017 foi de 7,9 por 100 anos de lista de espera para adultos e 3,7 por 100 anos de lista de espera para crianças⁴.

Os doadores hemodinamicamente estáveis após morte encefálica que não apresentam patologia intestinal representam a maioria dos doadores. Doadores positivos para citomegalovírus (CMV) são preferidos para receptores positivos para CMV. A operação de

captação de doadores é semelhante a outros procedimentos de captação de órgãos abdominais sólidos. É feita uma longa incisão na linha média ou cruzada da incisura supraesternal até a sínfise púbica, e a anatomia macroscópica é revisada com atenção especial às variações na anatomia vascular do fígado. Uma biópsia do fígado é realizada se houver alteração gordurosa óbvia. Os órgãos são colhidos e geralmente preservados em solução da Universidade de Wisconsin (solução UW) ou solução de histidina-triptofano-cetoglutarato. O tempo de isquemia fria é reduzido ao mínimo coordenando o tempo da operação do doador com a equipe cirúrgica do paciente receptor. O enxerto intestinal é preparado na mesa posterior. O tipo de enxerto é baseado nos requisitos e condições do receptor⁵.

Os princípios da anestesia são semelhantes aos do transplante de fígado. No entanto, como observado acima, os pacientes com insuficiência intestinal (IF) geralmente têm acesso vascular limitado. Como resultado, a assistência de um radiologista intervencionista pode ser necessária para garantir o acesso venoso adequado. A ultrassonografia com Doppler transesofágico também pode ser útil para monitorar o estado cardíaco do receptor se um cateter de Swan-Ganz não puder ser posicionado ou se o paciente não tiver acesso venoso adequado para permitir isso^{4,5}.

A operação do receptor é iniciada quando os órgãos do doador são colhidos e considerados satisfatórios. As incisões são planejadas com cuidado, tendo em mente a presença dos estomas e a criação de novos estomas. Os vasos de entrada e saída do receptor são dissecados. Se for necessário um enxerto vascular de interposição (como enxerto aórtico ou enxerto venoso mesentérico), ele é colocado no receptor antes que o novo enxerto seja trazido para a mesa frontal. Os princípios da cirurgia geral são seguidos para a restauração da continuidade intestinal, com anastomose visceral em duas camadas. A anastomose intestinal geralmente é construída de forma lateral para minimizar a isquemia e superar qualquer discrepância de tamanho entre o enxerto e o intestino receptor. Uma jejunostomia de alimentação ou gastrostomia é ocasionalmente criada. A extremidade distal do enxerto pode ser trazida como uma ileostomia final padrão ou uma ileostomia em alça para permitir a endoscopia de vigilância e monitorar a rejeição. A colecistectomia com enxerto de fígado é realizada rotineiramente. A funduplicatura de Nissen e a piloroplastia são realizadas se o estômago estiver incluído no enxerto multivisceral. Há uma tendência crescente para a utilização do cólon doador dentro do aloenxerto, uma vez que não houve risco observado de aumento de complicações pós-operatórias. Em alguns pacientes, o transplante intestinal pode ser realizado sem a criação de um estoma⁶.

O transplante intestinal isolado é realizado em pacientes que apresentam apenas FI isolado e sem doença hepática associada. O influxo arterial pode ser da artéria mesentérica superior nativa, mas geralmente é criado com um enxerto de interposição da aorta infra-renal receptora. O fluxo venoso é direcionado para a veia mesentérica superior nativa, ou em pacientes com retorno venoso mesentérico comprometido, para a veia cava inferior (drenagem sistêmica). A saída da veia porta é preferida devido ao conceito de fatores hepatotróficos que fornecem fatores semelhantes à insulina para a função ótima contínua dos hepatócitos. O transplante hepático-intestinal (L-ITx) é considerado em receptores que apresentam FI irreversível e doença hepática terminal (ESLD). Em crianças pequenas, o procedimento pode ser modificado para incluir o duodeno e a borda do pâncreas para evitar a necessidade de reconstrução biliar. A inclusão do pâncreas (total) não aumentou as taxas de complicações. Existem alguns dados que sugerem que a inclusão do fígado ajuda a conferir tolerância imunológica aos enxertos de intestino delgado. No entanto, o grau de benefício (e escassez de enxertos hepáticos) não parece justificar o uso rotineiro de tal abordagem. Como resultado, um transplante de fígado geralmente é reservado para pacientes com ESLD^{4,5,6}.

O transplante multivisceral (MVTx) inclui estômago, duodeno, pâncreas, intestino delgado, intestino grosso e fígado. Um transplante multivisceral modificado exclui o fígado se a função hepática do receptor estiver normal. O transplante de rim é ocasionalmente incluído se o receptor tiver doença renal em estágio terminal. A inclusão do baço foi proposta como um possível meio para reduzir a incidência de doença linfoproliferativa pós-transplante, mas os dados são limitados. A infusão de medula óssea do doador foi proposta como meio de induzir tolerância imunológica. As abordagens utilizadas incluem uma única infusão dentro de 12 horas após a revascularização do aloenxerto ou duas a cinco infusões de células do doador em doses igualmente divididas. No entanto, os resultados de longo prazo não mostraram inequivocamente vantagens em termos de redução dos episódios de rejeição. Como resultado, a maioria dos centros não usa essa abordagem⁶.

O fechamento da parede abdominal é bastante difícil em alguns receptores de ITx devido a múltiplas operações cirúrgicas, infecções recorrentes, formação de tecido cicatricial e cavidade abdominal contraída. Em casos difíceis, o fechamento é obtido com tela temporária ou enxertos de Gore-Tex. Em alguns casos, são necessários procedimentos cirúrgicos plásticos, como retalhos de rotação para garantir o fechamento da parede abdominal. Séries de casos também descreveram transplante de parede abdominal. O suprimento sanguíneo é baseado nos vasos epigástricos inferiores deixados em continuidade com os vasos femorais e ilíacos do doador. Em uma série de nove desses pacientes, seis pacientes sobreviveram com cinco paredes

abdominais intactas. Houve dois episódios de rejeição leve e nenhum episódio de doença do enxerto versus hospedeiro. A fásia do músculo reto do doador não vascularizada também pode ser utilizada para ajudar a preencher a lacuna na parede abdominal⁷.

O transplante intestinal de doadores vivos tem sido proposto como um meio de aumentar o pool de órgãos doadores e, assim, reduzir o tempo de espera e a morbidade e mortalidade da lista de espera. Além disso, o transplante de doador vivo pode ser realizado eletivamente, o que pode proporcionar uma vantagem imunológica. Quarenta e quatro desses procedimentos foram realizados nos últimos 20 anos nos Estados Unidos, sem casos de doadores vivos realizados desde 2017, e um número semelhante foi realizado em todo o mundo. Durante a colheita, o intestino do doador é medido desde o ligamento de Treitz até a válvula ileocecal. Um segmento de íleo terminal (200 cm para receptores adultos e 150 a 180 cm para receptores pediátricos) é colhido 20 cm proximal à válvula ileocecal. O doador fica com pelo menos 60% do intestino delgado. Uma das maiores séries descreveu 11 receptores que receberam 12 transplantes intestinais de doadores vivos relacionados. A sobrevida do paciente e do enxerto em três anos foi de 82 e 75 por cento, respectivamente^{6,7}.

O sucesso do transplante intestinal não teria sido possível sem avanços significativos no campo da imunossupressão. Devido ao seu alto potencial antigênico, os enxertos intestinais rejeitam vigorosamente se for administrada imunossupressão inadequada, principalmente durante o primeiro ano após o transplante. As primeiras tentativas (na década de 1960) falharam devido à falta de agentes imunossupressores adequados. O sucesso melhorou dramaticamente após a introdução da ciclosporina na década de 1980 e, mais notavelmente, do tacrolimus (TAC) na década de 1990. A estratégia mais bem sucedida para prevenir a rejeição precoce inclui o uso de terapia de indução. Em um relatório da Organ Procurement and Transplantation Network, até 75% dos centros estão usando terapia de indução. A maioria dos centros usa um regime de indução que inclui anticorpos antilinfócitos (timoglobulina ou ATGAM) ou anti-receptor de IL-2 (Simulect), com imunossupressão basal consistindo de uma combinação de TAC, com ou sem glicocorticóides. Inicialmente, o TAC é administrado por via intravenosa e alterado para uma dose oral assim que o intestino retomar a função normal. O nível mínimo alvo de 12 horas para TAC é de 15 a 20 ng/mL nos primeiros 90 dias do transplante. Os protocolos de indução usados pela maioria dos centros de transplante ajudaram a reduzir os níveis mínimos de TAC para 5 a 10 ng/mL após 90 dias. As estratégias ideais para o uso de agentes imunossupressores estão sendo estudadas e estão evoluindo. Assim, vários agentes e regimes imunossupressores estão sendo usados. O micofenolato de mofetil, que ajudou a reduzir a toxicidade relacionada à dose de agentes de calcineurina,

como ciclosporina e TAC⁷. Os inibidores de mTOR como sirolimus ou everolimus, que têm a vantagem de uma baixa incidência de nefrotoxicidade. Os glicocorticóides são comumente usados. Um bolus é administrado no momento do transplante com uma redução gradual por cinco dias para uma dose de manutenção. Os glicocorticóides não são tipicamente usados como manutenção além dos primeiros três meses pós-transplante em pacientes que recebem terapia de indução com timoglobulina. Para terapia de manutenção, a maioria dos centros de transplante usa um regime de inibidores de TAC e mTOR como estratégia para reduzir o risco de rejeição, evitando o uso crônico de glicocorticóides⁸.

A função intestinal pode ser monitorada com o teste de absorção de d-xilose, teste de fezes para substâncias redutoras ou níveis de elastase. A absorção prejudicada no período inicial do transplante pode ser observada com rejeição, enterite por citomegalovírus ou disfunção renal. Outros testes de função intestinal incluem a determinação de gordura fecal. A função intestinal pode ser refletida menos diretamente pela tolerância à alimentação oral, pela capacidade de diminuir a nutrição parenteral e pelo monitoramento em série dos níveis séricos de tacrolimus.

A nutrição parenteral (NP) é continuada no pós-operatório até que a motilidade intestinal retorne ao normal, conforme avaliado pelos sons intestinais e saída do estoma. Uma vez que a integridade da anastomose é estabelecida, as dietas enterais são iniciadas na forma de uma dieta elementar através de um tubo de alimentação. As dietas enterais são avançadas gradualmente conforme tolerado até o objetivo e, em seguida, uma dieta regular é introduzida conforme tolerado. As dietas enterais são descontinuadas quando a ingestão por via oral atende às necessidades nutricionais. A NP geralmente é reduzida em quatro a seis semanas, uma vez que o intestino é capaz de atender às necessidades calóricas completas do receptor. Alguns pacientes não têm apetite. Em particular, as crianças que estão em NP de longo prazo podem ter aversão alimentar e precisar de terapia fonoaudiológica para ajudar a aprender a comer novamente. Muitos pacientes também continuarão a necessitar de fluidos intravenosos e eletrólitos suplementares devido à perda do estoma durante o primeiro ano pós-transplante. Em um estudo que incluiu 177 receptores sobreviventes de transplantes intestinais e multiviscerais, 160 (90%) alcançaram autonomia nutricional e foram capazes de fazer dieta oral irrestrita sem necessidade de nutrição intravenosa ou suplementação de fluidos após um seguimento médio de 9,4 anos⁹.

Uma variedade de complicações técnicas pode ocorrer no início do período pós-operatório, incluindo sangramento, trombose e vazamentos anastomóticos. Tais complicações podem levar a graves morbidade e mortalidade. A taxa de tais complicações variou entre os

relatos, mas provavelmente está na faixa de 10 a 15 por cento, embora taxas muito mais altas tenham sido relatadas. Em uma série ilustrativa, 18 de 39 pacientes (45%) necessitaram de cirurgia de emergência após transplante intestinal (ITx). Três (8 por cento) desenvolveram vazamento do coto duodenal resultando em uma morte, cinco (13 por cento) desenvolveram perfuração espontânea do intestino delgado resultando em duas mortes, e três (8 por cento) necessitaram de laparotomia de emergência para síndrome compartimental abdominal, resultando em duas mortes. Em outra série, complicações técnicas, incluindo fístula anastomótica intestinal, trombose da artéria hepática e fístula anastomótica biliar, levaram à perda do enxerto em 4 de 35 receptores (11%). Em outras séries, a incidência geral de complicações técnicas é descrita em aproximadamente 9%^{8,9}.

As complicações infecciosas (particularmente infecções bacterianas) são comuns após ITx e continuam sendo a principal causa de morte. As mais comuns incluem sepse intra-abdominal ou relacionada ao cateter, ou sepse relacionada à translocação bacteriana do enxerto. O tratamento é direcionado à causa subjacente da infecção e pode incluir, além de antibióticos de amplo espectro, remoção do cateter envolvido, tratamento para infecção por citomegalovírus (CMV) ou administração intravenosa de imunoglobulinas se os níveis séricos de IgG estiverem abaixo do normal. A profilaxia contra a infecção também é rotineiramente administrada: trimetoprima-sulfametoxazol para infecção por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*); fluconazol para profilaxia fúngica; ganciclovir intravenoso ou valganciclovir oral para profilaxia de CMV⁹.

A doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) se desenvolve em aproximadamente 15 a 20 por cento dos receptores de ITx e geralmente está associada ao vírus Epstein-Barr. PTLT é mais comum em receptores pediátricos, provavelmente devido ao status negativo do vírus Epstein-Barr no momento do transplante. Os princípios de tratamento incluem uma diminuição substancial no regime de imunossupressão e terapia antiviral. Regimes quimioterápicos padrão, como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou rituximab-CHOP também são amplamente utilizados em pacientes com PTLT após Itx^{7,8,9}.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) foi relatada com todos os tipos de transplante de órgãos. O transplante de intestino delgado é considerado particularmente vulnerável à DECH, uma vez que o intestino delgado contém um grande reservatório de linfócitos do doador, incluindo placas de Peyer, lâmina própria e grande número de linfonodos mesentéricos. A incidência de GVHD após transplante intestinal é de aproximadamente 10 por cento, o que é maior do que as taxas relatadas de GVHD com outros transplantes de órgãos

sólidos. A GVHD pode levar a morbidade e mortalidade significativas, geralmente por infecções por aplasia da medula. As taxas de mortalidade das séries publicadas variam e variam de 14% a 78%. Os principais alvos da GVHD são pele, fígado, pulmão, medula óssea e trato gastrointestinal. A apresentação é geralmente com erupção cutânea, lesões na boca ou língua, diarreia, ulcerações gastrointestinais, disfunção hepática e supressão da medula óssea. O tratamento da DECH pós-transplante intestinal inclui glicocorticóides, aumentando a imunossupressão e, para casos mais graves, infusão de agentes anti-linfócitos^{7,9}.

A incidência de rejeição celular aguda grave (RAC) é alta no transplante intestinal (ITx) em comparação com outros órgãos, embora tenha havido progresso. A incidência de qualquer tipo de rejeição foi de cerca de 85 por cento durante o período de 1990 a 1994 e 67 por cento durante o período de 1995 a 2001. Em um relatório posterior do Registro Científico de Receptores de Transplantes, as taxas de ACR durante o primeiro ano variaram de 35 a 41 por cento. A mortalidade associada à rejeição grave é de aproximadamente 25 a 45 por cento aos seis meses. A perda do enxerto ocorre na maioria dos pacientes com rejeição grave, apesar da terapia imunossupressora agressiva⁹.

Os pacientes com rejeição aguda geralmente apresentam aumento do volume do estoma, febre, dor abdominal, distensão e íleo. A rejeição aguda também predispõe à sepse por translocação bacteriana e infecções fúngicas. O diagnóstico de rejeição aguda é tipicamente feito por avaliação histológica de biópsias intestinais obtidas durante a endoscopia. As características histológicas da rejeição do intestino delgado incluem um infiltrado misto, mas principalmente mononuclear, com linfócitos ativados, lesão da cripta, inflamação e aumento da apoptose das células da cripta. A rejeição é classificada da seguinte forma: sem rejeição (Grau 0), indeterminada (Grau IND), leve (Grau 1), moderada (Grau 2) ou grave (Grau 3), dependendo da extensão da lesão da mucosa e do grau de infiltrado inflamatório e apoptose. A capacidade de diagnosticar a rejeição em seus estágios iniciais oferece a oportunidade de intervir antes que complicações irreversíveis se desenvolvam. No pós-operatório imediato, endoscopias seriadas com biópsias intestinais podem ser realizadas através do estoma para vigilância do enxerto, uma vez que o maior número de rejeições é observado nos primeiros três meses pós-transplante. Após o fechamento da ileostomia, as endoscopias podem ser realizadas somente se indicadas por sinais ou sintomas clínicos. No entanto, a frequência e a necessidade de endoscopia de vigilância diminuíram ao longo do tempo porque as taxas de RAC têm diminuído. Assim, muitos centros estão defendendo a endoscopia e biópsia apenas quando necessário para os sintomas, mesmo durante os primeiros meses após o transplante^{8,9}.

Uma abordagem menos invasiva que pode facilitar o diagnóstico de RAC é a endoscopia com ampliação de zoom (aumento de até 100 vezes), que pode revelar alterações iniciais sugestivas da mucosa que podem não ser visíveis com a endoscopia padrão. Esses achados endoscópicos incluem eritema, congestão vilosa e vilosidades embotadas e encurtadas. Em uma série de adultos com características clínicas sugestivas de rejeição aguda, a sensibilidade e especificidade desses achados em comparação com a histologia foram de 45 e 98 por cento, respectivamente. As características de teste semelhantes foram descritas em crianças incluídas no estudo. A citrulina sérica e a calprotectina fecal surgiram como marcadores adicionais não invasivos quando há suspeita de rejeição aguda. O nível sérico de citrulina é um marcador de rejeição aguda e se correlaciona com a gravidade da rejeição aguda após um mínimo de três meses após transplantes intestinais/multiviscerais pediátricos. Os níveis de citrulina são inversamente proporcionais à gravidade da rejeição aguda. Por exemplo, um nível de limiar de citrulina de >20 micromol/L (para qualquer tipo de ACR) e limiar de >10 micromol/L (para ACR moderado ou grave) foram associados a valores preditivos negativos de 95 a 99 por cento, respectivamente. A rejeição aguda tem sido associada a altos níveis de calprotectina nas fezes. Em um estudo analisando as medições de calprotectina nas fezes de 68 pacientes, os níveis de calprotectina foram maiores em pacientes com rejeição aguda em comparação com pacientes com enterite viral ou biópsias normais do intestino delgado (198 mg/kg versus 7 e 19 mg/kg, respectivamente)¹⁰.

A base do tratamento para rejeição leve geralmente envolve doses em bolus de glicocorticóides e intensificação do regime imunossupressor de base. Anticorpos anti-células T podem ser usados na rejeição resistente a glicocorticóides. Os episódios de rejeição moderada e grave são tratados com anticorpos anti-linfócitos (timoglobulina, alemtuzumab ou Atgam), bem como tratamentos de imunoterapia suplementares, como vedolizumab, eculizumab e bortezumib. Infelizmente, a imunossupressão mais intensa aumenta o risco de infecções oportunistas, incluindo citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (que aumenta o risco de doença linfoproliferativa pós-transplante). Houve esforços para reduzir as taxas de rejeição irradiando enxertos de doadores (ex vivo), infundindo medula óssea do doador ou por depleção de leucócitos antes do transplante. Em um relato, por exemplo, 15 enxertos ITx foram irradiados ex vivo e os receptores também receberam uma única infusão de medula óssea. Os resultados foram comparados com cinco receptores que serviram como controles. A incidência de rejeição foi muito menor no grupo irradiado (7 versus 80 por cento). No entanto, essa abordagem não é usada rotineiramente devido ao risco de lesão do intestino delgado induzida por radiação^{9,10}.

A maioria dos protocolos de antirrejeição inclui imunossupressão de indução com agentes antilinfócitos, como timoglobulina, administrados no período perioperatório, em conjunto com um curso curto de glicocorticóides e inibidores de calcineurina mais inibidores de mTOR como terapia de manutenção. A inclusão de um fígado pode ajudar a proteger da rejeição do enxerto intestinal. O desenvolvimento de anticorpos específicos do doador (DSA) em receptores de enxertos intestinais pode levar à rejeição mediada por anticorpos (AMR). A AMR está associada à rejeição aguda significativa e à rejeição crônica. Os níveis de DSA podem ser monitorados e podem se correlacionar com os achados da biópsia para confirmar a rejeição mediada por anticorpos¹⁰.

A rejeição crônica é observada em aproximadamente 8% dos pacientes submetidos a transplante intestinal. Os fatores associados à rejeição crônica incluem ITx isolado em comparação com enxertos de intestino delgado-fígado, rejeição aguda no primeiro mês, aumento do número e grau mais alto de episódios de rejeição aguda e idade mais avançada do receptor. Os pacientes geralmente apresentam má ingestão oral e falta de apetite, diarreia crônica ou obstrução intestinal devido a estenoses causadas pelo espessamento da parede intestinal causado pelo processo de rejeição crônica. O diagnóstico não pode ser facilmente estabelecido por biópsia da mucosa intestinal, uma vez que o processo de rejeição crônica geralmente envolve a submucosa e a mucosa muscular da parede intestinal. Imagens com série do intestino delgado ou enterografia por ressonância magnética podem mostrar estenoses quando a obstrução é o sintoma de apresentação. Os testes de função intestinal (por exemplo, teste de absorção de d-xilose) podem sugerir o diagnóstico antes mesmo de se tornar clinicamente evidente e podem ser realizados como parte de um programa de vigilância. Um diagnóstico definitivo é feito com biópsia de espessura total do aloenxerto, geralmente após a remoção do aloenxerto. Os achados característicos incluem obliteração de vasos submucosos e fibrose do aloenxerto¹¹.

O futuro do transplante intestinal é promissor, apesar de seus desafios óbvios. A técnica cirúrgica foi padronizada e os regimes de imunossupressão estão melhorando. Os esforços estão se concentrando em melhorar os protocolos de imunossupressão, incluindo métodos para promover a tolerância. À medida que mais pacientes sobrevivem além dos primeiros anos após o transplante, os desafios futuros se concentram no reconhecimento e prevenção de complicações de curto prazo (por exemplo, rejeição aguda) e complicações de longo prazo (por exemplo, insuficiência renal crônica, doença linfoproliferativa pós-transplante, rejeição crônica). O reconhecimento precoce e o tratamento da rejeição aguda para prevenir a perda do enxerto e as complicações associadas de infecções oportunistas e doença linfoproliferativa pós-

transplante continuam sendo uma prioridade. O desenvolvimento de um marcador clínico não invasivo para detecção de rejeição aguda em ITx tem sido um desafio. A escassez de doadores falecidos adequados contribui para uma mortalidade significativa em lista de espera, que precisa ser superada, possivelmente com o aumento da utilização de doadores vivos^{10,11}.

4 DISCUSSÃO

Existem dados limitados avaliando a qualidade de vida em receptores de transplantes intestinais. Em um estudo de 29 pacientes pediátricos, os escores de qualidade de vida foram semelhantes aos controles pareados por idade um ano após o transplante. No entanto, a avaliação da qualidade de vida diferiu quando relatada pelos pais. Os pais relataram com mais frequência diminuição da saúde geral e do funcionamento físico em receptores de transplante intestinal. Em outros estudos, a qualidade de vida após ITx pareceu ser melhor ou igual à qualidade de vida em NP. Em um estudo que incluiu 76 adultos receptores de transplantes intestinais e multiviscerais, houve melhora em muitos domínios psicossociais e emocionais da qualidade de vida após o transplante, incluindo ansiedade, capacidade cognitiva/emocional, habilidades de enfrentamento, padrão de sono, impulsividade/controle, apoio social, e lazer/recreação. Por outro lado, a depressão e as obrigações financeiras foram piores após o transplante¹².

Os resultados em pacientes submetidos a ITx melhoraram significativamente em comparação com os esforços iniciais, com melhorias na imunossupressão e detecção precoce e tratamento da rejeição. A sobrevida do enxerto para pacientes adultos e pediátricos é semelhante. No Relatório Anual de 2020 da Organ Procurement and Transplantation Network, a sobrevida do enxerto em um ano para receptores de um enxerto intestinal isolado (para o período de 2016 a 2017) foi de aproximadamente 93% em comparação com 68% em 2009. Pacientes que receberam um fígado O transplante de intestino em 2019 teve uma sobrevida do enxerto em um ano de aproximadamente 53%. No entanto, a sobrevida do enxerto em cinco anos para receptores de qualquer tipo de transplante de intestino (com ou sem fígado) foi de 45% em adultos e 61% em pacientes pediátricos para casos realizados entre 2013 e 2015^{11,12}.

A sobrevivência do paciente depende do tipo de enxerto: foi menor para receptores adultos de fígado-intestino combinado e maior para receptores pediátricos de intestino isolado. Da mesma forma, em um relatório anterior da maior série de transplantes intestinais, as taxas de sobrevida dos pacientes em um e cinco anos foram de 92 e 70%, respectivamente. No entanto, a sobrevida global do paciente em 10 e 15 anos foi de apenas 42 e 35 por cento, respectivamente. Assim, a sobrevivência do enxerto e do paciente a curto e

médio prazo foram animadoras, mas os resultados a longo prazo não melhoraram significativamente nos últimos 10 anos. Vários preditores de sobrevida do enxerto e do paciente têm sido propostos¹³. A sobrevida do enxerto e do paciente foi relacionada ao tipo de imunossupressão, enquanto a sobrevida do enxerto foi menor com o retransplante e variou entre os centros. No entanto, o preditor mais importante parecia ser o status dos receptores: os receptores domiciliares tiveram uma sobrevida de 68%, enquanto os pacientes hospitalizados tiveram uma sobrevida de 42% em dois anos. Essas medidas, sem dúvida, refletiram a gravidade da doença de base e comorbidades^{12,13}.

5 CONCLUSÃO

O transplante intestinal (ITx) estabeleceu-se como modalidade terapêutica para pacientes com insuficiência intestinal irreversível. O ITx é realizado principalmente em pacientes com síndrome do intestino curto que desenvolveram complicações graves da nutrição parenteral (NP). Os potenciais candidatos devem ser encaminhados para uma equipe multidisciplinar especializada em reabilitação intestinal e, se necessário, transplante. Os resultados a longo prazo melhoraram, mas permanecem piores do que para outras formas de transplante de órgãos sólidos. A qualidade de vida após ITx parece ser melhor ou igual à qualidade de vida em NP de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Lacaille F. Thirty years after the first intestinal transplantation in 1987: which indications are left in 2018? *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23:196.
2. Iyer KR, Iverson AK, DeVoll-Zabrocki A, et al. Pediatric intestinal transplantation--review of current practice. *Nutr Clin Pract* 2002; 17:350.
3. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124:1105.
4. Todo S, Reyes J, Furukawa H, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995; 222:270.
5. Reyes JD. Intestinal transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15:228.
6. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, et al. Abdominal multivisceral transplantation. *Transplantation* 1995; 59:234.
7. 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; 79:1639.
8. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, et al. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg* 2007; 205:755.
9. Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012; 255:1144.
10. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124:1111.
11. 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; 5:80.
12. Pironi L, Forbes A, Joly F, et al. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology* 2008; 135:61.
13. Kaufman SS, Avitzur Y, Beath SV, et al. New Insights Into the Indications for Intestinal Transplantation: Consensus in the Year 2019. *Transplantation* 2020; 104:937.