

RESULTADOS DO TRANSPLANTE PANCREÁTICO EM UM CENTRO BRASILEIRO

RESULTS OF PANCREATIC TRANSPLANTATION IN A BRAZILIAN CENTER

João Eduardo Leal Nicoluzzi¹
Carlos Gustavo W. C. Marmanillo²
João Carlos Domingues Repka³
Mauro Roberto Duarte Monteiro⁴
Wilson Paulo dos Santos⁵
Pedro Ernesto Caron, TCBC – PR⁶

RESUMO: Objetivo: O transplante de pâncreas (TP) é atualmente o único tratamento disponível capaz de estabelecer estado euglicêmico permanente e de independência da insulina nos portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1. Neste estudo são apresentados os resultados do TP realizados em um centro paranaense. **Método:** De janeiro de 2001 até abril de 2003, foram realizados 24 transplantes de pâncreas-rim simultâneos (TPRS), e um Transplante de Pâncreas Isolado (TPI) no Hospital e Maternidade Angelina Caron. **Resultados:** No seguimento de 8,2 meses (1-27), a taxa de sucesso para pâncreas e rim foi de 74 %. A sobrevida dos pacientes foi de 76 %. A principal causa de insucesso foi trombose pancreática em três casos (12%) e renal em dois (8%). Não ocorreu nenhum episódio de rejeição. Todos os doentes com enxertos funcionantes apresentaram-se normoglicêmicos sem necessidade de insulina. **Conclusões:** O transplante simultâneo de rim e pâncreas é terapêutica com alto índice de sucesso para pacientes diabéticos com insuficiência renal terminal.

Descritores: Transplante de pâncreas; Diabetes mellitus Insulino-dependente; Insulina; Insuficiência renal.

INTRODUÇÃO

No Brasil de acordo com dados do Ministério da Saúde existem atualmente 5,7 milhões de diabéticos, 5 a 10% insulino dependentes, e destes, 15%, correspondentes a 85 mil pacientes, desenvolverão insuficiência renal terminal em 10 anos. O transplante de pâncreas (TP) é a única terapêutica capaz, até o momento, de devolver a estes pacientes o estado euglicêmico constante e fisiológico, e o seu maior ín-

dice de sucesso é alcançado, quando em associação ao transplante renal ¹.

O transplante de pâncreas além de proporcionar aos pacientes estado euglicêmico e normalização da função renal ², tem se mostrado importante na estabilização e até reversão de algumas complicações crônicas do Diabetes Tipo 1³. Dados de literatura demonstram também que é maior a sobrevida do paciente diabético submetido a transplante reno-pancreático (TRPS) comparado ao transplante de rim isolado^{4,5}. O incon-

1. Cirurgião Digestivo, Coordenador do Programa de Transplante Hepático e Pancreático do Hospital Angelina Caron (HAC); Mestre em Cirurgia de Transplantes pela Universidade Paris XI, França; Doutor em Cirurgia pela UFPR; Curso de Medicina do CCBS da PUC-PR.
2. Nefrologista, Coordenador do Programa de Transplante Pancreático do HAC.
3. Coordenador de Ensino e Pesquisa do Hospital e Maternidade Angelina Caron; Doutor em Imunologia pelo Instituto Pasteur, Paris; Curso de Medicina do CCBS da PUC-PR.
4. Hepatologista, Coordenador do Programa de Transplante Hepático do HAC.
5. Cirurgião Geral do Serviço de Cirurgia Geral do HAC.
6. Cirurgião Geral, Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do HAC, Mestre pela PUC-PR.

Recebido em 29/04/2003

Aceito para publicação em 02/09/2003

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, PR.

veniente do transplante duplo de rim e pâncreas em comparação com o transplante isolado de rim são os maiores índices de infecções, rejeição e do número de readmissões hospitalares⁵. Isto se deve, sobretudo ao maior nível de imunossupressão necessária devida à imunogenicidade pancreática^{2,6}.

Os resultados recentes de grandes séries vêm reforçar o fato de que há muito tempo, o transplante pancreático deixou de ser uma terapêutica experimental assumindo papel de destaque no manejo do diabético tipo 1³. Este estudo tem por objetivo ressaltar a experiência inicial com o TP em um centro brasileiro.

MÉTODO

O programa de TP no Paraná foi iniciado em janeiro de 2001 no Hospital Angelina Caron, localizado no município de Campina Grande do Sul, região metropolitana de Curitiba. No período de janeiro de 2001 a abril de 2003 foram realizados 24 TPRS em pacientes diabéticos tipo 1, com insuficiência renal associada, em programa de diálise ou com *clearance* de creatinina abaixo de 20 ml/min, e um TPI em um paciente diabético não-urêmico com complicações secundárias do diabetes.

Os órgãos foram captados segundo técnica já previamente descrita¹, e de acordo com a legislação prevista para este procedimento, orientada e controlada pela Central Estadual de Transplantes do Paraná.

Os pacientes interessados ou indicados, entram em contacto com o serviço de transplantes do Hospital e Maternidade Angelina Caron, onde são rigorosamente avaliados pela equipe multidisciplinar responsável e submetidos às avaliações pertinentes ao protocolo de transplantes da instituição. Coleta-se material para os testes imunológicos para o estabelecimento de seu perfil de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (HLA) e coleta de soro para avaliação de microlinfocitotoxicidade (*cross-match*). Na seqüência, são incluídos na lista única de transplantes da Central Estadual de Transplantes do Paraná. Na oportunidade de ocorrência de doação imunologicamente compatível, cuja seleção doador-receptor ocorre de acordo com compatibilidade sanguínea ABO e pela negatividade no teste de microlinfocitotoxicidade, a Central Estadual de Transplantes do Paraná comunica o centro transplantador e o respectivo receptor, o qual é imediatamente acio-

nado e após a retirada dos órgãos, procede-se ao transplante.

A retirada dos órgãos inicia-se com *flush* aórtico de um litro de solução de Wisconsin (Viaspanã). Após a retirada, tanto pâncreas quanto rim, são acondicionados em um litro de solução de Wisconsin. Antes de sua implantação, realiza-se cirurgia de mesa com utilização da bifurcação ilíaca do doador, para unir em um único tronco arterial as artérias esplênica e mesentérica superior do enxerto (Figura 1). A veia porta do doador é dissecada até a confluência meso-esplênica, sem a necessidade de utilização de enxerto venoso. As linhas de grampeamento duodenal são reforçadas com fio monofilamentar de polipropileno 3.0, assim como a linha de grampeamento mesentérico.

O TP é feito pela implantação nos vasos ilíacos comuns direitos, com anastomose término-lateral. O enxerto renal é implantado na fossa ilíaca esquerda, com anastomose também término-lateral entre os vasos renais e ilíacos. Na Figura 2 observa-se o aspecto final dos dois órgãos implantados. A profilaxia antibiótica constitui-se de doses pré, per e três doses pós-operatórias de cefazolina (1g) endovenosa (EV). Todos os pacientes recebem doses diárias por pelo menos três meses para profilaxia do *Pneumocystis carinae* de sulfametoxazol-trimetropin. A profilaxia anti-fúngica constitui-se de fluconazol via oral 150 mg/dia por 2-3 meses.

A imunossupressão primária é feita com tacrolimus, micofenolato mofetil e esteróides. Todos os pacientes são também submetidos à indução de

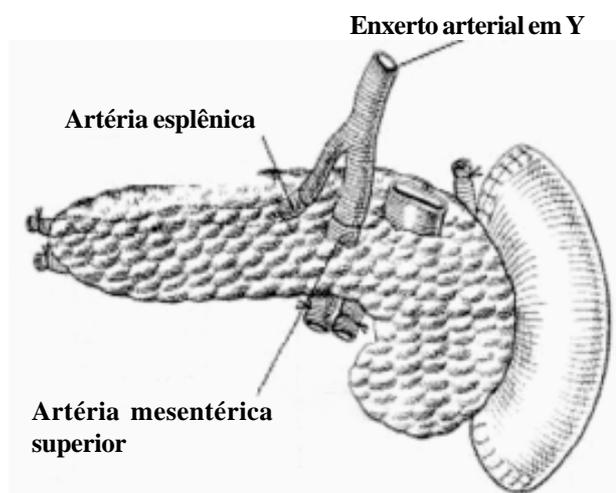


Figura 1 - Cirurgia de mesa concluída com reconstrução arterial em Y do enxerto pancreático.

imunossupressão com basiliximab 20 mg EV no per-operatório e outra dose no quarto dia pós-operatório, enquanto o paciente submetido ao TPI foi submetido à indução com basiliximab no primeiro e no décimo quarto dia pós-operatório. O tacrolimus é iniciado quatro horas após o transplante, na dose de 0.1 a 0.2 mg/kg oral dividida em duas tomadas, buscando estabelecer nível sérico entre 15-20 ng/mL nos primeiros três meses. Também quatro horas após o transplante inicia-se o micofenolato mofetil 2g/dia em 2-4 doses. Esta dosagem é reduzida nos casos de intolerância gastrointestinal ou leucopenia ($< 3000/\text{mm}^3$). A corticoterapia foi feita EV com metilprednisolona 500 mg em bolo no per-operatório, seguida de 250 mg no pós e paulatinamente reduzida até 30 mg/dia de prednisona oral do sétimo pós-operatório.

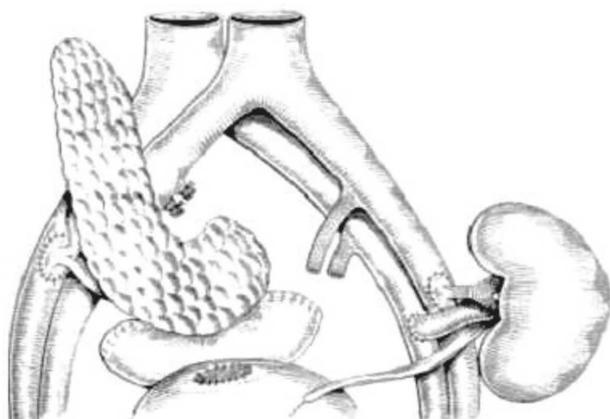


Figura 2 - Aspecto final do transplante de pâncreas e rim.

RESULTADOS

Em 27 meses de programa foram realizados 24 TPRS sendo cinco casos no primeiro ano e 19 no segundo e um TPI também no segundo ano de programa. As características dos pacientes transplantados são apresentadas na Tabela I. O grupo estudado era composto de 13 homens e 12 mulheres com idade média de 32,6 anos e com tempo médio de diabetes pré-transplante de 16 anos. Na época do transplante, três pacientes estavam em fase pré-dialítica (*clearance* de creatinina $< 20\text{ml}/\text{min}$), sendo que os demais (19 hemodiálise, dois diálise peritoneal) apresentavam tempo médio de duração de diálise de 23,1 meses.

Tabela 1 - Características do Grupo Transplantado.

Número	25
Idade (anos)	32,6 (20 - 44)
Sexo:	
Masculino	13
Feminino	12
Anos de Diabetes	16 (6 - 24)
Diálise Pré-Transplante:	
Hemodiálise	19 (76%)
Peritoneal	2 (8,0%)
Sem diálise	4 (16%)
Duração da Diálise (meses)	23,1 (5 - 48)
Isquemia Fria (horas):	
Pâncreas	8,5 (5 - 13)
Rim	10,5 (7 - 15)

O tempo médio de isquemia fria para o pâncreas foi de 8,5 h e para o rim de 10,5 h. Os resultados são expressos na Tabela II. As taxas de sobrevivência dos pacientes e de sucesso dos enxertos renal e pancreático até a alta hospitalar foram respectivamente de 92%, 92% e 88%. No pós-operatório imediato dois pacientes evoluíram para óbito, um por sepse e outro por broncoaspiração. O acompanhamento dos pacientes foi em média de 8,2 meses, (1-27) e, no seguimento quatro outros doentes posteriormente evoluíram para óbito (76 % de sobrevivência). As causas dos óbitos foram infecção intra-abdominal bacteriana em três casos e fúngica em um, respectivamente dois e cinco meses após a cirurgia. Em todos estes casos os doentes foram submetidos à nova exploração da cavidade, drenagem ampla e redução da imunossupressão, porém sem sucesso. No caso da infecção fúngica a paciente foi tratada, além da exploração cirúrgica, com anfotericina B.

Quanto ao enxerto renal 18 pacientes apresentaram função imediata. Nos outros seis casos, quatro pacientes apresentaram necrose tubular aguda, com normalização da função após duas semanas, e os outros dois perderam o enxerto por trombose da veia renal. Quatro pacientes morreram com enxerto renal funcionante.

Quanto ao enxerto pancreático todos os pacientes apresentaram normalização imediata da glicemia sem necessidade posterior de insulino-terapia. No seguimento, três pacientes evoluíram com perda do enxerto pancreático por trombose precoce, dois

Tabela 2 - Resultados (N= 25).

Sobrevida dos Pacientes	19	(76%)
Enxerto Funcionante:		
Rim	18	(74%)
Pâncreas	18	(74%)
Seguimento (meses)	8,2	(1 - 27)
Internação Hospitalar (dias)	16,8	(5 - 35)
Rejeição Aguda	0	
Infecções Graves	5	
Infecção por CMV	2	
Infecção Intra-Abdominal	4	
Broncoinfecção	2	
Infecção do Aparelho Urinário	10	
Fístula Urinária	2	
Hematúria	3	

casos ainda na primeira semana e outro na segunda semana, associado a episódio severo de hipotensão. As demais causas de perda de enxerto estão associadas a óbito com enxerto pancreático funcionante (n = 4). Os pacientes que estão atualmente com enxertos pancreáticos funcionantes (74%), apresentam-se normoglicêmicos sem necessidade de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Nenhum destes pacientes segue qualquer tipo de regime ou restrição alimentar desde a alta hospitalar.

O tempo médio de internamento foi de 16,8 dias sendo que 30% dos pacientes obtiveram alta hospitalar em seis dias. Até o momento nenhum paciente apresentou qualquer episódio de rejeição aguda. Quanto a outras complicações 10 pacientes apresentaram infecções do trato urinário, sendo recidivantes em três. Dois pacientes apresentaram broncopneumonia e outros dois infecções por citomegalovírus, que responderam ao tratamento com ganciclovir. Dois doentes apresentaram fístulas urinárias precoces, e outros três, sangramentos pós-operatórios com necessidade de reoperação. Outros três pacientes apresentaram hematúria cáustica associada à drenagem exócrina pancreática do tipo vesical, tratadas com sucesso com instilação da bexiga, durante duas semanas, com soro fisiológico frio.

DISCUSSÃO

Anteriormente, notava-se a morbidade especialmente alta do TP, associada sobretudo à porção exócrina do pâncreas. Nesta série, a complicação

predominante foi justamente o grande número de infecções do aparelho urinário. Este tipo de complicação ocorre, em algum momento, em quase todos os pacientes e é conseqüente à drenagem da secreção pancreática exócrina na bexiga^{7,8}. Outras complicações relacionadas à drenagem vesical são acidose metabólica, uretrite e cistite. Para evitar estas complicações urológicas existe a tendência atual de drenagem do pâncreas em alça digestiva⁸. Porém a drenagem vesical apesar de seus inconvenientes é mais segura, pois uma fístula digestiva associada à drenagem entérica é geralmente fatal.

A rejeição aguda ao enxerto pancreático pode ocorrer isolada (18%) ou simultaneamente à rejeição do enxerto renal, quando este está associado (33%)⁹. Nesta série ainda não foram observados episódios de rejeição, o que pode ser devido tanto ao esquema imunossupressor agressivo utilizado neste serviço, quanto ao tempo de seguimento dos pacientes, uma vez que a maioria dos episódios de rejeição ocorre no primeiro ano e nesta série a maioria destes pacientes ainda não apresentam esse tempo de acompanhamento.

A drenagem pancreática nos vasos ilíacos tem como principal inconveniente a ocorrência de hiperinsulinemia sistêmica, o que se acredita, possa contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose, pela proliferação da camada muscular arterial¹⁰. Porém, os demais efeitos obtidos após TP apresentam, como demonstrado anteriormente¹⁰, efeito positivo no controle lipídico destes pacientes, o que contrabalança o efeito da hiperinsulinemia na gênese da aterosclerose. No caso de paciente urêmico diabético lábil ou com neuropatia autonômica severa, o TPRS é altamente indicado pois foi demonstrado em estudo prospectivo não-randomizado, redução na mortalidade, com seguimento de cinco anos, em pacientes com neuropatia autonômica com enxerto pancreático funcionante¹¹.

Quanto à questão do paciente diabético não-urêmico, porém com doença de difícil controle, se é válido retirá-lo do regime de insulino-terapia para expô-lo aos riscos da imunossupressão o grupo de Minnesota, pioneiros na área de transplantes pancreáticos, relataram sua experiência com 225 pacientes submetidos ao transplante de pâncreas isolado¹². Os resultados foram sobrevidas de um ano respectivamente de 80% para os enxertos e de 90% para os pacientes. A cirurgia, sem dúvida melhorou a qualidade de vida destes pacientes e espera-se que também seja capaz de retardar as complicações do dia-

betes. O ônus do transplante é composto pelo risco da cirurgia (8% necessitaram de reintervenção cirúrgica), pela imunossupressão por toda a vida, pelo risco estimado entre 2-3% de desenvolvimento de linfoma relacionado à imunossupressão e provável osteoporose, relacionada ao uso de esteróides. Portanto, para a maioria dos pacientes diabéticos não-urêmicos, mesmo aqueles com complicações incipientes, o controle glicêmico com insulina ainda é mais seguro que o transplante. Para aqueles sem doença renal severa, porém com diabetes incapacitante, as taxas de mortalidade de 10% e de 20% de perda de enxerto, são razoáveis, devendo o paciente participar do processo de escolha do melhor regime terapêutico para seu caso¹³.

Nesta casuística, uma das principais dificuldades enfrentadas no início do programa foi o número de trombozes do enxerto pancreático. Apesar de três trombozes ser um número pouco representativo, estando mesmo abaixo da maioria das grandes séries 15%^{14,15}, a maioria destas complicações ocorreram no primeiro ano de programa. Seguramente, o principal fator responsável por índice zero de trombose no segundo ano, foi a completa liberação dos vasos ilíacos com dissecação ampla dos mesmos e, redução da tensão sobre as anastomoses. Além disto, a utilização exclusiva de solução de Wisconsin, a limitação da infusão de um litro de solução de conservação no pâncreas durante a retirada e finalmente a utilização de esquema de anti-coagulação combinando heparina à um anti-agregante plaquetário, foram também fatores que muito contribuíram para isso.

Na segunda fase do programa não mais fatores técnicos influenciaram nos resultados, mas complicações infecciosas responsáveis por óbito de pacientes com ambos enxertos funcionantes. Parece claro que pela imunogenicidade do pâncreas, a maioria dos serviços ainda prefira o esquema de imunossupressão quádruplo no TRPS. Seguramente a imunossupressão mais potente desta modalidade de transplante, associada ao diabetes subjacente, sejam fatores contributivos para o maior índice de complicações infecciosas desta população específica de doentes.

Cuidados como isolamento total destes doentes, diminuição progressiva da imunossupressão, antibioticoterapia profilática de largo espectro, sempre posteriormente adaptada aos resultados do *swab* duodenal do enxerto pancreático foram medidas de rotina no serviço. O desafio na próxima fase será o de diminuir ainda mais estes fatores de risco para que não se permita que pacientes, mesmo meses após o transplante, com ambos enxertos funcionantes, venham a falecer de infecção.

O que parece claro no TP é que a sensível modificação na qualidade de vida e seus efeitos nas complicações secundárias do diabetes, apesar da maior morbidade, justifica a indicação formal do TP ao diabético tipo 1 com nefropatia associada. Os resultados recentes de grandes séries^{3,15} vêm reforçar o fato de que há muito tempo, o TP deixou de ser uma terapêutica experimental assumindo papel de destaque no manejo do diabético tipo 1.

ABSTRACT

Background: Pancreatic transplantation (PT) is the only treatment available to keep long term normoglycemic state and insulin independence in type 1 diabetic patients. We present the results of PT performed in a center at the State of Paraná. **Methods:** From January 2001 until april 2003, 24 patients received simultaneous pancreas-kidney transplant (SPK) and one isolated pancreatic transplant at Hospital Angelina Caron. **Results:** With a mean follow-up of 8,2 months (range 1-27), the pancreas and kidney success rate was 74%. Patient survival was 76%. Leading cause of pancreas and kidney losses was thrombosis in three pancreas (12%) and two kidneys (8%). No episode of rejection occurred in any of the transplanted patients. All patients with successful grafts are insulin-free since transplantation. **Conclusions:** This series confirms that SPK is a highly successful procedure for diabetic patients with renal failure.

Key Words: Pancreas Transplantation; Diabetes mellitus, Insulin-dependent; Insulin; Kidney failure.

REFERÊNCIAS

1. Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM, et al. - Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery*, 1989, 106(4): 685-691.
2. Nicoluzzi JEL, Marmanillo, CGW, Repka, JCD - Transplante simultâneo de pâncreas-rim em portador de diabetes mellitus tipo 1 com insuficiência renal crônica: experiência inicial do hospital Angelina Caron. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 47(3): 243-247, 2003
3. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn, DL, et al. - Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*, 2001, 233(4): 463-501.
4. Boitard C, Bonifácio E, Bottazzo GF, et al. - Immunology and Diabetes Workshop: report on the Third International (Stage 3) Workshop in the Standardisation of Cytoplasmic Islet Cell Antibodies. Held in New York, NY, October 1987. *Diabetologia*, 1988, 31(7): 451-452.
5. Becker BN, Brazy PC, Becker YT - Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000, 57(5): 2129-2135.
6. Kinkhabwala M, Wilkinson A, Danovitch G, et al. - The role of whole organ pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes. *Am J Surg*, 1996, 171(5): 516-520.
7. Sutherland DE, Gruessner A, Moudry-Munns K - International pancreas transplant registry report 1993. *Transplant Proc*, 1994, 26(2): 407-411.
8. Sollinger HW, Sasaki T, D'Alessandro AM, et al. - Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Surgery*, 1992, 112(4): 842-846.
9. Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, et al. - Isolated pancreas rejection in combined kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*, 1996, 61(6): 974-977.
10. Larsen JL, Stratta RJ, Ozaki CF, et al. - Lipid status after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care*, 1992, 15(1): 35-42.
11. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, et al. - Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1990, 39(7): 802-806.
12. Gruessner RW, Sutherland DE, Najarian JS, et al. - Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation*, 1997, 64(11): 1572-1577.
13. Ryan EA - Pancreas transplants: for whom? *Lancet*, 1998, 351(9109):1072-1073.
14. Ozaki CF, Stratta RJ, Taylor RJ, et al. - Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantations. *Am J Surg*, 1992, 164(5): 546-551.
15. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et al. - Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg*, 1998, 228(3): 284-296.

Endereço para Correspondência:
Dr. João Eduardo Nicoluzzi
Rua: Santo Amaro, 118 – Água Verde.
80620-3320 Curitiba – Pr
E-mail: jenicoluzz@yahoo.com