

TRANSPLANTE DE INTESTINO DELGADO

Flávio Henrique Ferreira GALVÃO¹, Dan Linetzky WAITZBERG²,
Telesforo BACCHELLA², Joaquim GAMA-RODRIGUES³ e
Marcel Cerqueira Cesar MACHADO¹

RESUMO – Racional – Avanços da biotecnologia e o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras melhoraram os resultados do transplante de intestino delgado. Esse transplante é atualmente indicado para casos especiais da falência intestinal. **Objetivo** – A presente revisão realça os recentes desenvolvimentos na área do transplante de intestino delgado. **Material e Método** – Mais de 600 publicações de transplante de intestino delgado foram revisadas. O desenvolvimento da pesquisa, novas estratégias de imunossupressão, monitorização do enxerto e do receptor, e avanços na técnica cirúrgica são discutidos. **Resultados** – Realizaram-se cerca de 700 transplante de intestino delgado em 55 centros: 44% intestino-fígado, 41% enxerto intestinal isolado e 15% transplante multivisceral. Rejeição e infecção são as principais limitações desse transplante. Sobrevida de 5 anos na experiência internacional é de 46% para o transplante de intestino isolado, 43% para o intestino-fígado e de cerca de 30% para o transplante multivisceral. Sobrevidas prolongadas são mais freqüentes nos centros com maior experiência. Em série de 165 transplantes intestinais na Universidade de Pittsburgh, PA, EUA, foi relatada sobrevida do paciente maior do que 75% no primeiro ano, 54% em 5 anos e 42% em 10 anos. Mais de 90% desses pacientes assumem dieta oral irrestrita. **Conclusão** – O transplante de intestino delgado evoluiu de estratégia experimental para uma alternativa viável no tratamento da falência intestinal permanente. Promover o refinamento da terapia imunossupressora, do manejo e prevenção de infecções, da técnica cirúrgica e da indicação e seleção adequada dos pacientes é crucial para melhorar a sobrevida desse transplante.

DESCRITORES – Intestino delgado, transplante. Imunologia de transplantes. Tolerância a transplante. Transplantes de quimeras.

INTRODUÇÃO

Falência intestinal (FI) é a incapacidade do indivíduo manter seu suporte nutricional e hidroeletrolítico por via digestiva^(7,13,17). É decorrente de grandes enterectomias que causam a síndrome do intestino curto ou de doenças onde o intestino está presente mas é incapaz de absorver adequadamente fluidos e nutrientes^(7,13,17). Pacientes com FI irreversível são dependentes de nutrição parenteral total (NPT) por toda a vida.

Nos EUA existem cerca de 30.000 pessoas dependentes de NPT e estima-se que de duas a três pessoas por milhão de habitante por ano apresentarão FI^(6,14).

O uso crônico da NPT para tratar a FI provoca morbidades importantes. Ocorrem complicações da cateterização venosa (infecções, sepse, trombose, perda do acesso venoso), baixa qualidade de vida, internações freqüentes, distúrbios psiquiátricos, elevado custo de tratamento e mortalidade de 5% a 25% por ano^(2,6,7,13,14). A NPT também pode provocar distúrbios metabólicos com

falência de diversos órgãos, principalmente do fígado, com necessidade de transplantes combinados^(2,7,13,14,17).

O transplante de intestino delgado (TID) é proposta lógica para tratar a FI, porém existem grandes dificuldades relacionadas a esse procedimento^(2,17). Problemas como rejeição de difícil controle, imunossupressão agressiva, infecções graves, técnica cirúrgica complexa, dificuldades na preservação do enxerto, doenças linfoproliferativas, entre outros, limitam a indicação usual do TID^(2,17).

O desenvolvimento de modelos animais de TID isolado, fígado-delgado e do enxerto multivisceral, principalmente em cão e rato, ajudaram a entender e controlar as complicações⁽¹³⁾. O TID é modelo experimental muito interessante para o estudo imunológico do transplante e para teste de novas drogas imunossupressoras⁽¹³⁾. O TID em rato promoveu modelos experimentais melhores e controlados para o estudo da rejeição aguda e crônica^(5,8,23,32), preservação^(9,10,21), função do enxerto⁽²⁷⁾, doença do enxerto versus hospedeiro^(11,12), indução de tolerância^(4,24), entre outras.

¹Disciplina de Transplante e Cirurgia do Fígado; ²Departamento de Gastroenterologia; ³Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Flávio H. F. Galvão - Disciplina de Transplante e Cirurgia do Fígado – Av. Dr. Arnaldo, 455 – 3º andar, sala 7 – 01246-903 – São Paulo, SP. e-mail: fgalvao@usp.br

Apoiado nos estudos experimentais, verificou-se que a forte rejeição no TID (Figura 1) é devido a grande concentração de tecido linfóide presente no intestino^(8, 13, 23, 24, 32). A rejeição causa perda da integridade da barreira mucosa, translocação bacteriana e sepse. A forte imunossupressão para controlar a rejeição provoca sensibilidade a infecções, tumores, toxicidade a vários órgãos, entre outras complicações^(1, 2, 13, 17).

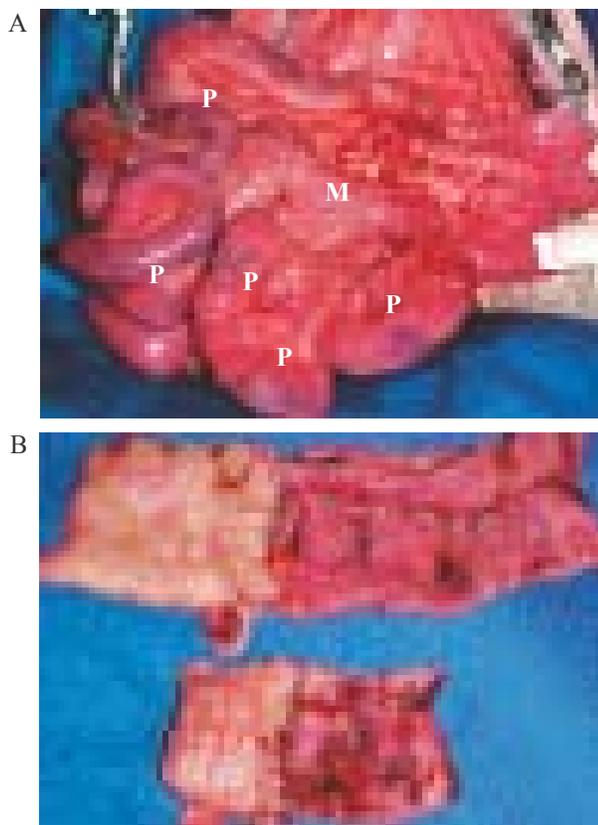


FIGURA 1 – Aspecto da rejeição aguda no 8º dia de pós-operatório de transplante de intestino ortotópico de cão sem imunossupressão. Figura 1A – Processo inflamatório generalizado do enxerto, principalmente em placas de Peeyer (P) e o aumento do mesentério (M). Figura 1B – O intestino foi aberto nas anastomoses íleo-íleal (acima) e jejuno-jejunal (abaixo). Notar o processo inflamatório na mucosa do enxerto (à direita) e o padrão normal da mucosa do intestino do receptor (à esquerda).

O surgimento do imunossupressor FK-506 representou grande avanço para o TID clínico^(2, 13, 17). Tornou-se rapidamente o imunossupressor de eleição nesse transplante, pois controlou melhor a rejeição, provocou menor incidência de efeitos colaterais e possibilitou longa sobrevivência com bom funcionamento do enxerto^(2, 13, 17). Os avanços na pesquisa experimental e o FK-506 estimulam indicações do TID para tratar casos especiais da FI irreversível^(2, 17).

Mais de 500 desses transplantes foram realizados em vários centros mundiais. Nos pacientes com boa função do enxerto ocorreu completo restabelecimento da alimentação por via oral, melhor qualidade de vida, redução do custo financeiro e a morbimortalidade atual é semelhante ao da NPT permanente^(2, 6, 13, 17, 28). Mais de 50 TID foram realizados anualmente nos últimos 5 anos^(2, 13, 17, 28) e, a partir de outubro de 2000, ele foi aceito como procedimento terapêutico nos Estados Unidos da América⁽²⁾.

No Brasil, foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo dois casos pioneiros por Okumura na década de 60⁽²⁶⁾. Essa instituição realiza pesquisa experimental de TID desde 1971, visando sua aplicação clínica^(8, 9, 10, 11, 12, 33). Recentemente realizou-se na Santa Casa de São Paulo o primeiro TID com uso de FK-506⁽³⁾.

INDICAÇÃO CLÍNICA DO TID

Existem três categorias de candidatos para o TID: pacientes com falência apenas do intestino, que não mais podem ser mantidos em NPT e devem receber TID isolado, pacientes com FI associada à doença hepática avançada que recebem TID combinado ao transplante hepático e pacientes com falência de vários órgãos abdominais que necessitam transplante multivisceral^(2, 13, 17, 19, 28, 34) (Figura 2).

Observaram-se quatro causas principais de FI que podem levar ao TID: 1. síndrome do intestino curto devido a grandes ressecções intestinais por volvo, gastrosquise, trauma, enterocolite necrotizante, isquemia mesentérica ou doença de Crohn; 2. absorção intestinal insuficiente causada por distúrbio de inclusões microvilositária, diarreias secretoras, enterite actínica auto-imune e síndromes de má

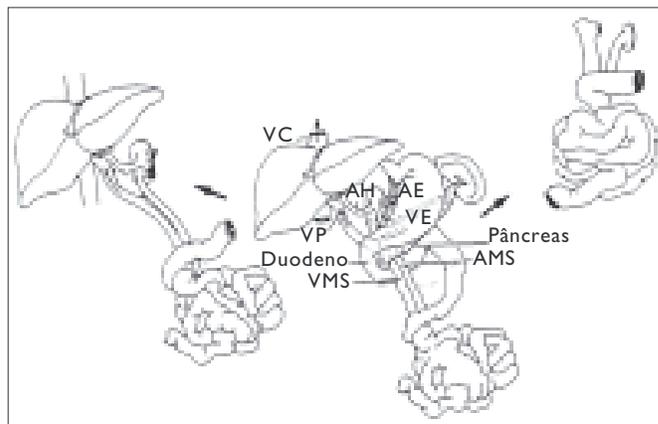


FIGURA 2 – Os três tipos de enxerto intestinal para transplante: intestino isolado (direita), fígado-intestino (esquerda) e multivisceral (centro). VC = veia cava; VMS = veia mesentérica superior; VP = veia porta; AH = artéria hepática; AE, VE = artéria e veia esplênica.

absorção; 3. motilidade intestinal deficiente causada, principalmente, por pseudo-obstrução intestinal, doença de Hirschprung e outras neuropatias viscerais; 4. tumores do intestino, principalmente o desmóide, gastrinoma e polipose familiar^(2, 13, 17, 19, 28, 34).

As principais causas de FI com indicação de TID em adultos foram: isquemia mesentérica (21%), doença de Crohn, (16%), tumor desmóide (14%) e trauma (12%); e em crianças foram: volvo de mesentério (22%), gastrosquise (22%), pseudo-obstrução intestinal (12%) e enterocolite necrotizante (10%)⁽²⁸⁾.

Em crianças a indicação de TID é mais freqüente, representando cerca de 70% do total de casos. Isso é devido ao menor calibre dos vasos, a dificuldades nos cuidados da cateterização venosa que provoca sepse e fenômenos tromboembólicos, com perda do acesso venoso^(2, 13, 17, 19, 28, 34). Além disso, verifica-se em crianças maior incidência de distúrbios metabólicos associados a NPT permanente^(2, 13, 17, 19, 28, 34).

O transplante de fígado-delgado representa cerca de 50% dos TID e é decorrente da cirrose hepática colestática provocada pela FI e NPT prolongada^(2, 13, 17, 19, 28, 34). O transplante de fígado-delgado em crianças é indicado quando ocorre hiperbilirrubinemia persistente após o 4º mês de idade, associado à hipertensão portal como varizes de esôfago, esplenomegalia, trombocitopenia e ascite⁽¹⁹⁾.

No transplante multivisceral, várias vísceras abdominais são transplantadas em bloco (Figura 2). É indicado na falência de múltiplos órgãos abdominais devido à dismotilidade grave do trato gastrointestinal, oclusão do tronco celiaco, trombose do sistema venoso mesentérico-portal ou extensa polipose do aparelho digestivo^(2, 13, 17, 19, 28, 34).

Além do aumento da sobrevida, observou-se, também, melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes com TID comparados aos com NPT domiciliar⁽⁶⁾ e o custo do TID na Universidade de Pittsburgh (EUA), em 5 anos, baixou de US\$ 203,111 para US\$ 132,285 no TID isolado, de US\$ 252,453 para US\$ 214,716 no transplante fígado-intestino e de US\$ 284,452 para US\$ 219,098 no transplante multivisceral. Por outro lado, o custo da NPT atinge até US\$ 120.000 por ano, sem contar as despesas com internações⁽¹⁾. Assim, no final do segundo ano de NPT, os custos monetários desse procedimento seriam equivalentes ao do TID⁽¹⁾.

A mortalidade anual de pacientes dependentes de NPT com doença benigna é de 5% a 25% e é semelhante à do TID em pacientes com boa função do enxerto^(2, 7, 13, 17).

Alguns autores defendem indicação do TID em fases menos dramática da falência intestinal, principalmente quando o fígado ainda não está comprometido. Nessa situação, o TID isolado pode ser indicado e, caso ocorra a perda do enxerto, ele pode ser removido e o paciente mantido com NPT^(2, 17, 18, 19). Por outro lado, no enxerto de intestino-fígado ou multivisceral, a perda do enxerto cursa geralmente com o óbito do paciente.

A indicação por perda de acesso venoso central deve ser criteriosa. Após o TID, os pacientes vão necessitar de acesso para NPT até a readaptação do enxerto, o que pode levar meses, antibioticoterapia endovenosa por infecções graves e, muitas vezes, imunossupressão endovenosa para tratar a rejeição celular aguda^(2, 17, 18, 19, 34). Propõe-se, portanto, não aguardar a perda de todas as seis vias centrais (inguinais, subclávias ou jugulares) para indicar o TID e sim considerá-lo quando ocorre perda de três das vias endovenosas.

A seleção do doador se baseia na compatibilidade sanguínea ABO, tamanho do órgão e resultados sorológicos para citomegalovírus (CMV). Dá-se preferência a doadores CMV negativo para evitar os riscos de CMV grave e persistente no receptor, salvo em casos onde o receptor necessite do transplante com urgência. A maioria dos centros não adota os critérios de seleção por tipagem do HLA e "crossmatch"^(2, 17, 18, 19, 34).

RESULTADOS CLÍNICOS RECENTES

Em 1993 foi criado o registro internacional de TID (International Transplant Registry) que atualiza os dados de todos os TIDs clínicos realizados e cadastra novos centros transplantadores⁽²⁸⁾. Os resultados são atualizados a cada 2 anos baseados nos dados apresentados no Simpósio Internacional de Transplante de Intestino Delgado. Estes dados são divulgados na Internet no site <http://www.lhsc.on.ca/itr/>⁽²⁸⁾.

Na última atualização, publicada em 2002, foram registrados 55 centros transplantadores que realizaram 696 TID em 656 pacientes (40 retransplantes)⁽²⁸⁾. O transplante combinado fígado-delgado foi o mais freqüentemente realizado (44%), seguido do transplante isolado de intestino (41%) e do multivisceral (15%). O número de TIDs realizados vem crescendo anualmente e nos últimos 4 anos atingiu nível de cerca de 100 TIDs anuais⁽²⁸⁾. Imunossupressão primária com tacrolimus foi utilizada na maioria dos casos (97%). A sobrevida atual de 5 anos do enxerto intestinal do total de casos da experiência internacional é pouco maior que 45% para o transplante isolado de intestino, 43% para o combinado intestino-fígado e cerca de 30% para o multivisceral. Enxertos plenamente funcionantes foram observados em 78% dos receptores, em 10% a função foi parcial (suplementação enteral ou parenteral) e em 12% o enxerto foi removido⁽²⁸⁾. Nos últimos 2 anos a sobrevida anual do enxerto do total de casos subiu de 45% para 60% e dos pacientes de 45% para 70%. Nos grupos mais experientes a evolução da sobrevida anual do enxerto foi de 60% para 70% e dos pacientes de 65% para 80%. Essa evolução é relacionada a modificações nos programas de transplante, melhores estratégias de manutenção do paciente transplantado, melhores protocolos de imunossupressão e refinamento da técnica cirúrgica.

As causas mais comuns de remoção do enxerto foram: rejeição (57%), trombose, isquemia ou sangramento (23%), falência de múltiplos órgãos (4%), linfoma (2%), sepse (1%) e outras (4%). As causas de óbito foram:

sepsis (49%), falência de múltiplos órgãos (26%), rejeição (10%) linfoma (8%), complicações técnicas (8%) e outras (4%)⁽²⁸⁾.

Observaram-se resultados significativamente melhores quanto à sobrevida do enxerto e do paciente nos TID realizados após 1991 e nos grupos de transplantes com experiência maior do que 10 casos de TID⁽²⁸⁾. Os resultados atuais do TID são equivalentes ao de transplante de pulmão e já se aproximam ao de transplante de rim, fígado e coração^(1, 17, 18, 19, 34).

A doença linfoproliferativa do pós-transplante (LPPT), complicação que provoca alta morbimortalidade e relacionada à infecção pelo Epstein-Barr vírus, ocorreu em cerca de 20% dos TID^(1, 17, 18, 19, 34). A doença LPPT é relacionada ao número e gravidade dos episódios de rejeição, TID combinado a outras vísceras, pacientes pediátricos, uso de OKT-3, múltiplos episódios de rejeição corticóide-resistente e esplenectomia. A doença LPPT tem tratamento difícil, necessitando de redução ou retirada da imunossupressão, uso de antivirais e interferon, que tem eficácia limitada^(1, 17, 18, 19, 34). O recente uso de anti-CD 20 dirigido contra linfócitos B infectados com EBV apresenta resultados animadores^(1, 17, 18, 19, 34).

A Universidade de Pittsburgh (PA, EUA), grupo de maior experiência, apresentou seus resultados recentes com 165 transplantes realizados, 65 de intestino isolado, 75 fígado-intestino e 25 multivisceral. A sobrevida total é de 75% em ano, 54% em 5 anos e 42% em 10 anos⁽¹⁾. Cerca de 90% dos pacientes têm dieta exclusiva e irrestrita por via oral e apresentaram melhora da qualidade de vida quando comparado aos com NPT⁽¹⁾. A faixa etária de melhor sobrevida situou-se entre os 2 e 17 anos e ficou em 68% para 5 anos. Dos pacientes sobreviventes com TID 93% estão em casa, ativos e com completa autonomia nutricional, 3,5% estão com NPT completa por dismotilidade do enxerto e 3,5% em NPT parcial devido a recentes episódios de rejeição⁽¹⁾.

No Brasil foi apresentado no VII Congresso da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos⁽³⁾ o resultado preliminar de um TID clínico realizado na Santa Casa de São Paulo.

FUNÇÃO DO ENXERTO TRANSPLANTADO

As funções intestinais mais conhecidas são o transporte, digestão e absorção de nutrientes, produção enzimática e hormonal, proteção imunológica e mecânica contra bactérias^(1, 8, 15, 27). A total desconexão da inervação, da drenagem linfática e as lesões de preservação e rejeição promovem graus variados de distúrbios na função do enxerto^(1, 8, 15, 27, 29, 34).

Observou-se já na segunda semana de TID, que ocorre completa regeneração da drenagem da linfa, por reconstrução e dilatação dos vasos linfáticos enxerto^(1, 8, 15, 17, 27, 29, 34). Contudo, a absorção de gordura demora um pouco mais para ser normalizada, provavelmente por interferência de fatores decorrentes da recuperação da mucosa intestinal. Ocorre também aumento da quantidade total de lipídios nas fezes, que é reduzida à medida que a absorção de gordura é restabelecida^(1, 8, 15, 17, 27, 29, 34).

A inervação intrínseca está preservada no enxerto transplantado, porém a desconexão da inervação extrínseca é fortemente relacionada aos distúrbios de motilidade intestinal observado no TID^(1, 8, 15, 27, 34). A reinervação extrínseca é de aparecimento mais longo, demorando cerca de 6 meses para se estabelecer^(1, 8, 15, 27, 34). A desconexão da inervação extrínseca se manifesta como diarreia de difícil controle, que persiste por vários meses, melhorando com a reconstrução da inervação extrínseca^(1, 8, 15, 27, 34).

A função hormonal do enxerto transplantado é geralmente pouco afetada no TID e a liberação de hormônios mediadores de fenômenos vasomotores, como neurotensina, serotonina, VIP e colecistocinina, está mantida^(1, 8, 15, 27, 29, 34).

A função absorptiva pareceu ser pouco afetada em ratos com TID. Observou-se nestes animais curva de crescimento ponderal semelhante à de animais normais^(9, 23, 32). Nos TID clínicos notou-se que, apesar da lenta recuperação do enxerto, ocorre melhora progressiva da capacidade absorptiva, favorecendo a descontinuação da NPT na maioria dos pacientes com TID^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Em crianças, apesar do TID promover a retirada da NPT, elas apresentam taxa de crescimento corpóreo abaixo do normal⁽²⁵⁾.

MONITORIZAÇÃO E SEGUIMENTO DO PACIENTE TRANSPLANTADO

A monitorização clínica do paciente nos primeiros dias do pós-TID deve ser muito cuidadosa e realizada em ambiente de terapia intensiva. A avaliação sistemática e freqüente de parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos, metabólicos, nutricionais e infecciosos são fundamentais para a rápida correção de distúrbios que possam comprometer a evolução dos pacientes^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Na fase inicial há necessidade do uso de altos níveis de drogas imunossupressoras, para controlar o reconhecimento imunológico do doador ao enxerto intestinal transplantado, evitando, assim, a rejeição^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Isto pode provocar efeitos colaterais como disfunção renal, hipertensão arterial, problemas neuropsíquicos e favorecimento a infecções, principalmente as oportunistas. Além disso, enxertos intestinais sempre apresentam lesões decorrentes das isquemias e da lesão de reperfusão, sendo um potencial foco de translocação bacteriana^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Suporte nutricional

A NPT é reiniciada dentro de 1 a 2 dias, tão logo o paciente se torne hemodinamicamente estável^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). A conversão da nutrição parenteral para enteral ou oral no TID, ocorre em tempo variável e é mais precoce no TID isolado. A alimentação enteral via jejunostomia deve ser iniciada quando ocorre movimento intestinal, por volta de 7-10 dias de pós-operatório e após avaliação da integridade

da mucosa avaliada por endoscopia do enxerto^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). A infusão deve ser contínua e inicialmente com baixo volume. Nesta etapa inicial dá-se preferência a dietas elementares ou semi-elementares contendo glutamina (Tolerex).

Após 2 ou 3 semanas, lipídios são administrados via oral, como uma mistura de triglicérides de cadeia longa e média que são absorvidas diretamente na circulação portal^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Contudo, ácidos graxos essenciais são administrados por via parenteral ou enteral para evitar deficiência dessas substâncias^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Carboidratos são administrados por mistura de oligossacarídeos^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Com a melhora da função do enxerto, a quantidade e qualidade da alimentação são ampliadas até que o paciente se mantenha com dieta geral oral e sem necessidade de complementação por via parenteral^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Função do enxerto intestinal

A avaliação clínica da função do enxerto é acompanhada pelo peso, altura (em pacientes pediátricos), volume de urina, quantidade da drenagem pelo estoma, frequência e natureza das fezes e pela dependência de NPT. Exames hematológicos e bioquímicos são realizados para acessar o grau de hidratação, nutrição e função renal. Periodicamente deve-se determinar balanço nitrogenado, funções absorptivas, de motilidade e secretora do enxerto^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). A função absorptiva é examinada pelo teste da absorção da D-xilose, secreção fecal de gordura de 72 horas, nível de FK-506, teste de Schilling e níveis plasmáticos de vitaminas, proteínas e sais minerais. A dosagem do nível plasmático de IgA reflete a atividade secretora do intestino. A motilidade e o trânsito intestinal pode ser avaliado por estudo convencional do trânsito intestinal com bário, manometria e por teste da ingestão alimentar com marcação radionuclear^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Rejeição

A incidência total de rejeição aguda no TID na série da Universidade de Pittsburgh foi de 85% na fase inicial e 67% nos casos mais recentes. O uso do imunossupressor daclizumabe (zenapax) em conjunto com o tacrolimus, parece ter sido o fator preponderante para a redução da rejeição nos casos mais recentes⁽¹⁾. Essa droga é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado contra a subunidade dos receptores de interleucina 2 humana⁽¹⁾. A abordagem de irradiar o enxerto de intestino em dose não lesiva e suficiente para promover a ablação das células imunocompetentes nele contidas, associada à infusão de medula óssea do mesmo doador é também relacionado à indução de tolerância imunológica, com diminuição dos episódios de rejeição^(1, 4, 17, 24).

A monitorização da rejeição é das etapas mais difíceis no TID por não existirem marcadores específicos. A rejeição no intestino é

descontinuada, permitindo erros de amostragem, além de não apresentar lesão patognomônica^(1, 7). Pode progredir muito rapidamente de leve para grave se não tratada rapidamente; assim, a detecção e tratamento precoce da rejeição do enxerto é fundamental no TID^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Os sintomas clínicos da rejeição incluem dor abdominal, diarreia intensa alternada com íleo paralítico, febre, vômitos, má absorção, acidose metabólica, toxemia e sepse^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Se existe suspeita clínica de rejeição, o enxerto e o intestino remanescente do receptor devem ser imediatamente examinados por endoscopia com realização de múltipla biopsias e estudo histopatológico^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). O uso recente de videoendoscopia com zoom que permite aumento de até 100 vezes melhorou a identificação de rejeição⁽⁷⁾.

O controle da rejeição aguda é obtido por meio do aumento da dose de tacrolimus, bolo de esteróide com posterior reciclo e, nos casos mais graves ou refratários de rejeição, OKT-3 deve ser usado^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). A dose de manutenção do tacrolimus deve ser ajustada para manter nível plasmático da droga entre 15 e 20 ng/mL, micofenolato mofetil é utilizado como droga secundária, na dose de 30 mg/kg por dia e corticosteróide (metilprednisolona) é iniciado após a reperfusão com dose de 1 g, seguida de 200 mg no dia seguinte e redução de 40 mg nos dias subsequentes, até dose de 20 mg/dia, que pode ser reduzida dependendo da evolução do paciente^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). A prostaglandina E1 também é usada na primeira semana pós-transplante^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Recentemente, o daclizumabe promoveu melhor controle da rejeição no TID. É usado em cinco doses intravenosas, primeira dose poucas horas antes do TID e as quatro restantes são dadas 2, 4, 6, 8 semanas após o TID⁽⁵⁾. Nas rejeições, corticóides resistentes e de difícil controle – o OKT-3 ou timoglobulina – devem ser usados^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Recentemente STARZL et al.⁽³¹⁾ idealizaram novo regime de imunossupressão baseado em dois princípios terapêuticos: pré-tratamento do receptor com cerca de 5 mg/kg de globulina antitimócito e uso mínimo de imunossupressão restrita ao tacrolimus no pós-transplante. Após 4 meses, os pacientes com monoterapia por tacrolimus foram considerados para espaçamento da dose em dias alternados ou intervalos mais longos. Esses autores sugerem que a aplicação desses princípios promovem melhoria da qualidade de vida e longa sobrevida após o transplante de intestino delgado.

A rejeição crônica é reação imunológica ainda pouco conhecida, sem tratamento definido e que provoca a necessidade de remoção do enxerto e retransplante, limitando a sobrevida no TID^(1, 8, 32). O tacrolimus é relacionado ao combate da rejeição crônica, porém sua eficácia é limitada^(8, 10, 32).

Infecção

Prevenção de infecção deve ser feita com antibioticoterapia de largo espectro (ampicilina e cefotaxima) nos primeiros 5 dias de pós-operatório^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Cultura de sangue, fezes, urina, exsudato da

ferida cirúrgica, do estoma e secreção peritoneal, devem ser freqüentemente repetidas e, se positivas, antibioticoterapia apropriada deve ser iniciada de acordo com a sensibilidade do microorganismo encontrado^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). Gancyclovir (antiviral), bactrim (antibiótico) e micostatin (antifúngico) são administrados para profilaxia de CMV, *P. carinii* e infecção por cândida, respectivamente^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34). O intestino do doador e do receptor deve ser tratado por meio de solução descontaminante contendo anfotericina B, polimixina B e gentamicina. Essa solução descontaminante deve ser também usada nas rejeições graves para prevenir translocação bacteriana^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

Pacientes CMV negativos não devem receber enxertos de doadores CMV positivos pois verificou-se que nessa combinação ocorre maior incidência e gravidade de rejeição, CMV de difícil controle e doenças linfoproliferativas, comprometendo a sobrevida do enxerto e do paciente^(1, 8, 15, 17, 22, 27, 34).

PERSPECTIVAS

O futuro do TID é bastante promissor e se apóia, principalmente, nos avanços de três linhas de pesquisa: indução de tolerância imunológica (TI), confecção de tecido intestinal feito por bioengenharia e o desenvolvimento de imunossupressão seletiva.

A TI é a aceitação de enxerto transplantado sem necessidade de imunossupressão. Evita a rejeição e a forte toxicidade relacionada ao uso crônico de drogas imunossupressoras^(4, 8, 24, 30, 31).

A TI é relacionada com a imaturidade do sistema imunológico e ao macro e microquimerismo que ocorre após o transplante^(4, 8, 24, 30, 31, 32).

Postula-se que leucócitos passageiros [células dendríticas, progenitoras (stem cells) e moduladoras (veto cell)] migram para o organismo do hospedeiro (microquimerismo) e são substituídas no enxerto por células equivalentes do receptor (macroquimerismo). Essa interação celular facilitada pela imunossupressão promove ausência mútua de resposta aos antígenos de superfície celular, culminando com a aceitação ou tolerância ao órgão transplantado^(4, 8, 24, 30, 31, 32).

Os mecanismos de formação da TI ainda são pouco conhecidos. Sabe-se, porém, que ela é modulada principalmente no timo, por deleção clonal, mais freqüentemente observada em transplante de fígado e tem importante participação de citocinas reguladoras como a IL-4 e IL-10 e de moléculas do segundo sinal da resposta imunológica celular^(4, 8, 24, 30, 31, 32).

A quantidade e o fenótipo dos leucócitos passageiros contidos em diferentes órgãos influencia diretamente na qualidade do quimerismo no receptor e na reação imunológica ao enxerto. O fígado e a medula óssea contêm grande quantidade de leucócitos imaturos e células mielóides que promovem quimerismo com maior poder de induzir tolerância^(4, 8, 24, 30, 31, 32). Além disso, essas células têm menor risco de causar doença do enxerto-versus-hospedeiro do que os leucócitos passageiros que migram do enxerto intestinal, ricos em linfócitos maduros^(4, 8, 24, 30, 31, 32).

As observações acima expostas alicerçaram alguns centros a realizarem o TID combinando a infusão de medula óssea (IMO) do mesmo doador como forma de induzir TI. A IMO ampliaria o quimerismo no receptor, com sua população de células que facilitarão a indução de TI^(8, 31). Os recentes ensaios clínicos de TID + IMO em animais de experimentação e na clínica mostraram-se promissores no aumento do quimerismo, porém ainda ineficientes em induzir TI^(8, 31). Esses resultados indicam que a indução de tolerância por meio do aumento da quimerismo necessita melhores esclarecimentos.

A grande limitação do TID com IMO é o risco de aparecimento da DEVH. Observou-se que no TID + IMO (250 milhões de células) entre combinação de ratos com forte disparidade alôgena (ACI doador LEW receptor) e imunossupressão contínua (1 mg/kg/14 dias + semanalmente) ocorria tolerância ao enxerto, porém ocorreu DEVH crônica em todos os receptores^(12, 13).

Recentemente obteve-se melhor indução de TI com irradiação ou uso de anticorpo antilinfocitário no enxerto intestinal anteriormente ao TID e infusão simultânea de IMO do mesmo doador. Neste modelo, os leucócitos passageiros do enxerto intestinal, que promovem um quimerismo desfavorável a TI e causam DEVH, são eliminados pela irradiação^(1, 4, 17, 24). Assim, o quimerismo é promovido apenas pelas células da medula óssea, que apresentam melhor qualidade de indução de tolerância, favorecendo a aceitação do enxerto. A irradiação teria baixa intensidade de modo a não causar enterite actínica^(1, 4, 17, 24). Este interessante modelo se mostrou efetivo em melhorar a evolução em série de 11 pacientes submetidos a esse procedimento, contudo o seguimento desses pacientes foi de no máximo 1 ano⁽¹⁾.

Acredita-se que a terapia genética aplicada ao transplante de órgãos poderá promover quimerismo de melhor qualidade, produzindo mais facilmente a TI e evitando a doença do enxerto versus hospedeiro^(16, 20).

A engenharia tecidual é um novo e fascinante campo que poderá revolucionar o tratamento de diversas doenças. Baseia-se nos princípios da biologia e da engenharia para desenvolver substitutos funcionais de tecidos doentes ou lesionados^(16, 20).

O intestino feito por engenharia tecidual ainda se encontra em fase inicial de pesquisa experimental em ratos. Ele é obtido através de implante de enterócitos colhido por processo denominado de unidade organóide de epitélio intestinal (UOEI). A UOEI é implantada em malha de sustentação tubular feita de polímero biodegradável. Os implantes deste complexo no omento de ratos produziram, após 3 semanas, a formação de cistos neo-intestinais com lume interno, que apresenta neomucosa contendo epitélio colunar. Esse epitélio é formado por células do tipo Paneth e caliciformes, entre outras^(16, 20).

Nos cistos neo-intestinais, observou-se a formação de invaginações semelhantes a estruturas de criptas e vilosidades. Além da semelhança

histológica, estas estruturas mostraram ser funcionais, com produção de enzimas próprias da borda intestinal em escova, como a sucrase e lactase. Além disso, anastomoses entre o intestino feito por engenharia tecidual e intestino de rato normal resultaram em nenhuma complicação após a cirurgia, manutenção da alta taxa de patência com aumento do tamanho e desenvolvimento de neomucosa por período de até 36 semanas de pós-operatório^(16, 20).

O tecido intestinal feito por bioengenharia poderá, num futuro próximo, permitir o entendimento de vários mecanismos envolvendo a organogênese e adaptação do intestino delgado. Acredita-se também que este tecido seja menos imunogênicos que os intestinos comuns, causando menos rejeição^(16, 20).

A imunossupressão seletiva é um tipo de pesquisa que visa o desenvolvimento de drogas com a capacidade de bloquear apenas os

fenômenos imunológicos responsáveis pela rejeição, não interferindo na imunologia de defesa do organismo⁽⁸⁾. Drogas como globulina antitímócito, anti-CTLa-4 Ig, anti-CD25, entre outras, estão sendo testadas experimentalmente com resultados animadores.

No Brasil o TID deverá ser brevemente regularizado para tratar casos especiais de FI e poderá ser realizado em vários centros de transplante de órgãos.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Bioterismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao Dr. Eduardo Pompeu e ao Srs. Vicente de Paula Silveira e Ismael de Paula Barros pela colaboração na pesquisa experimental do transplante de intestino e nas fotos da Figura 1.

Galvão FHF, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MCC. Small intestine transplantation. *Arq Gastroenterol* 2003;40(2): 118-125.

ABSTRACT – Background – Significant progress has been made in clinical small bowel transplantation over the last decade mainly due advances in biotechnology and new immunosuppressive regimens. This transplantation has now been indicated to treat special cases of intestinal failure. **Aim** – This review highlights recent developments in the area of small bowel transplantation. **Material and Methods** – Over 600 reports on clinical and experimental small bowel transplantation were reviewed. Aspects concerning research development, different immunosuppressive strategies, patient and graft monitoring, and improvements in surgical techniques are discussed. **Results** – About 700 small bowel transplantation were performed in 55 transplant centers, 44% intestine-liver, 41% isolated intestinal graft and 15% multivisceral transplantation. Rejection and infection are the main limitation of this procedure. Actual 5 years post transplantation graft survival of the total international experience is 46% for isolated intestinal graft, 43% for combined intestine-liver and nearly 30% for multivisceral transplantation. Higher graft and patient survival are seen at the more experienced centers. In a series of 165 intestinal transplantation at University of Pittsburgh, PA, USA, actuarial patient survival was reported to be over 75% at one year, 54% at 5 years and 42% at 10 years. Over 90% patients from Pittsburgh program resume an unrestricted oral diet. **Conclusion** – Small bowel transplantation has advanced from an experimental strategy to a feasible alternative for patients with permanent intestinal failure. Further refinements in graft acceptance, immunosuppressive regimens, infection management and prophylaxis, surgical techniques as well as appropriated patient referral and selection are crucial to improve outcomes.

HEADINGS – Intestine, small, transplantation. Transplantation immunology. Transplantation tolerance. Transplantation chimera.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, Sindhi R, Martin D, Colangelo J, Zak M, Janson D, Ezzelarab M, Dvorchik I, Parizhskaya M, Deutsch M, Demetris A, Fung J, Starzl TE. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001;234:404-16; discussion 416-7.
2. Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, Mazariegos G, Bueno J, Janov C, Colangelo J, Rao A, Demetris A, Starzl TE. Evolution of clinical intestinal transplantation: improved outcome and cost effectiveness. *Transplant Proc* 1999;31:582-4.
3. Anais do VII Congresso Brasileiro de Transplante de Órgãos, Iasi, M. Vitória, 2001.
4. Bakonyi A, Berho M, Ruiz P, Misiakos EP, Carreno M, de Faria W, Sommariva A, Inverardi L, Miller J, Ricordi C, Tzakis AG. Donor and recipient pretransplant conditioning with nonlethal radiation and antilymphocyte serum improves the graft survival in a rat small bowel transplant model. *Transplantation* 2001;72:983-8.
5. Demetris AJ, Murase N, Ye Q, Galvão FHF, Richert C, Saad R, Pham S, Duquesnoy R, Zeevi A, Fung JJ, Starzl TE. Analysis of chronic rejection and obliterative arteriopathy. Possible contribution of donor antigen-presenting cells and lymphatic disruption. *Am J Pathol* 1997;150:563-77.
6. DiMartini A, Rovera GM, Graham TO, Furukawa H, Todo S, Funovits M, Lu S, Abu-Elmagd K. Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *JPN J Parent Enteral Nutr* 1998;22:357-62.
7. Dionigi P, Alessini M, Ferrazi A. Irreversible intestinal failure, nutrition support, and small bowel transplantation. *Nutrition* 2001;17:747-50.
8. Galvão FHF. Transplante de intestino delgado. In: *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1539-50.
9. Galvão FHF, Waitzberg DL, Lee AD, Tolosa EMC. Transplante ortotópico de intestino delgado em ratos Wistar FMUSP: Técnica microcirúrgica e análise da rejeição aguda. *Anais do Congresso Brasileiro de Cirurgia*. Rio de Janeiro, 1993.
10. Galvão FHF, Waitzberg DL, Logulo AF, Sementilli A, Rompenso SC, Lima-Gonçalves E. Alterações histopatológicas do intestino delgado após preservação hipotérmica com as soluções da Universidade de Wisconsin e Euro-Collins. Estudo experimental. *Rev Assoc Med Bras* 1995;41:187-92.
11. Galvão FHF, Waitzberg DL, Logulo AF, Soares S, Lima-Gonçalves E. Histopathological and permeability alterations after cold stored small bowel - A comparison of UW and Euro-Collins solutions. *Transplant Proc* 1994;26:1496.
12. Galvão FHF, Murase N, Todo S, Zeevi A, Ye Q, Doughton CS, Demetris AJ, Waitzberg DL, Fung JJ, Starzl TE. Cytokine profile in GVHD after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:2455.
13. Galvão FHF, Ye Q, Doughton S, Murase M, Todo S, Zeevi, Waitzberg DL, Fung JJ, Starzl TE. Experimental animal model of graft-versus host disease (GVHD) after small bowel transplantation: characteristics of the model and application for developing treatment strategies. *Transplant Proc* 1997;29:700.
14. Howard L, Hassan N. Home parenteral nutrition. 25 years later. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:481-512.

15. Johnson CP, Sarna SK, Zhu YR, Buchmann E, Bonham L, Telford GL, Roza AM, Adams MB. Effects of intestinal transplantation on postprandial motility and regulation of intestinal transit. *Surgery* 2001;129:6-14.
16. Kaihara S, Kim SS, Kim BS, Mooney D, Tanaka K, Vacanti JP. Long-term follow-up of tissue-engineered intestine after anastomosis to native small bowel. *Transplantation* 2000;69:1927-32.
17. Kato T, Ruiz P, Thompson JF, Eskind LB, Weppler D, Khan FA, Pinna AD, Nery JR, Tzakis AG. Intestinal and multivisceral transplantation. *World J Surg* 2002;26:226-37.
18. Kaufman SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:425-8.
19. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, McDiarmid SV, Mittal N, Reyes J, Tzakis AG. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;15:80-7.
20. Kim SS, Kaihara S, Benvenuto MS, Choi RS, Kim BS, Mooney DJ, Taylor GA, Vacanti JP. Regenerative signals for intestinal epithelial organoid units transplanted on biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering of small intestine. *Transplantation* 1999;67:227-33.
21. Kobayashi Y, Galvão FHF, Nomoto M, Murase N, Strzl TE, Todo S. The influence of graft perfusion pressure on graft viability after small bowel preservation and transplantation. *Transplant Proc*. 1996;28:2598-9.
22. Kumar N, Grant D. Gastrointestinal transplantation: an update. *Liver Transplant* 2000;6:515-9.
23. Murase N, Demetris AJ, Matsuzaki T, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. Long survival in rats after multivisceral versus isolated small-bowel allotransplantation under FK-506. *Surgery* 1991;110:87-98.
24. Murase N, Ye Q, Nalesnik MA, Demetris AJ, Abu-Elmagd K, Reyes J, Ichikawa N, Fung JJ, Starzl TE. Immunomodulation for intestinal transplantation by allograft irradiation adjunct donor bone marrow infusion or both. *Transplantation* 2000;70:1632-41.
25. Nucci AM, Barksdale EM Jr, Beserock N, Yaworski JA, Iurlano K, Kosmach-Park B, Reyes J. Long-term nutritional outcome after pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 2002;37:460-3.
26. Okumura M, Mester M. The coming of age of small bowel transplantation in humans: a historical perspective. *Transplant Proc* 1992;24:1241.
27. Pakarinen MP, Halttunen A. The physiology of the transplanted small bowel: an overview with insight into graft function. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:561-77.
28. Report of International Intestine Transplant Registry Data. <http://www.lhsc.on.ca/itr/>; 2001. Acessado em 30 de outubro de 2002. *Transplantation* 1999;67:1061-4.
29. Shier F, Uner A, Waldschmidt J. Microlymphography of spontaneous lymph vessels anastomosis in small-bowel transplantation in rat. *J Pediatr Surg* 1994;26:1239-44.
30. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Murase N, Ildstad S, Ricord C. Cell migration, chimerism and graft acceptance. *Lancet* 1992;339:1579-82.
31. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, Gray EA, Shapiro R, Eghtesad B, Corry RJ, Jordan ML, Fontes P, Gayowski T, Bond G, Scantlebury VP, Potdar S, Randhawa P, Wu T, Zeevi A, Nalesnik MA, Woodward J, Marcos A, Trucco M, Demetris AJ, Fung JJ. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361:1502-10.
32. Tanabe M, Murase M, Demetris AJ, Hoffman K, Nakamura K, Fugisaki S, Galvao FHF, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The influence of donor and recipient strain in isolated small bowel transplantation in rats. *Tranplant Proc* 1994;26:3733-40.
33. Tolosa EM, Goffi FS, Behmer OA, Fujimura I, Lemos PC, Freitas-Neto AG, Nakashima Y. Homologous transplantation of the small intestine in dogs. Histological evaluation of rejection. *Rev Assoc Med Bras* 1971;17:303-6.
34. Veendelaal RA, Ringers J, Baranski A, van Hoek B, Lamers CB. Clinical aspects of small-bowel transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2000;Suppl 232:65-8.

Recebido em 12/7/2002.
Aprovado em 22/10/2002.