

# Transplante intestinal e multivisceral

## Intestinal and multivisceral transplantation

Sérgio Paiva Meira Filho<sup>1</sup>, Bianca Della Guardia<sup>1</sup>, Andréia Silva Evangelista<sup>1</sup>, Celso Eduardo Lourenço Matielo<sup>1</sup>, Douglas Bastos Neves<sup>1</sup>, Fernando Luis Pandullo<sup>1</sup>, Guilherme Eduardo Gonçalves Felga<sup>1</sup>, Jefferson André da Silva Alves<sup>1</sup>, Lilian Amorim Curvelo<sup>1</sup>, Luiz Gustavo Guedes Diaz<sup>1</sup>, Marcela Balbo Rusi<sup>1</sup>, Marcelo de Melo Viveiros<sup>2</sup>, Marcio Dias de Almeida<sup>1</sup>, Marina Gabrielle Epstein<sup>1</sup>, Pamella Tung Pedroso<sup>1</sup>, Paolo Salvalaggio<sup>1</sup>, Roberto Ferreira Meirelles Júnior<sup>1</sup>, Rodrigo Andrey Rocco<sup>1</sup>, Samira Scalco de Almeida<sup>1</sup>, Marcelo Bruno de Rezende<sup>2</sup>

### RESUMO

O transplante de intestino, ao redor do mundo, tem crescido de maneira sólida e consistente nos últimos 10 anos. No final da década de 1990, passou de um modelo experimental para uma prática clínica rotineira no tratamento dos pacientes com complicação severa da nutrição parenteral total com falência intestinal. Nos últimos anos, vários centros têm relatado uma crescente melhora nos resultados de sobrevida do transplante no primeiro ano (ao redor de 80%), porém, a longo prazo, ainda é desafiador. Diversos avanços permitiram sua aplicação clínica. O surgimento de novas drogas imunossupressoras, como o tacrolimus, além das drogas indutoras, os anticorpos antilinfocíticos mono e policlonal, nos últimos 10 anos, foi de suma importância para a melhora da sobrevida do transplante de intestino/multivisceral, mas, apesar dos protocolos bastante rígidos de imunossupressão, a rejeição é bastante frequente, podendo levar a altas taxas de perdas de enxerto a longo prazo. O futuro do transplante de intestino e multivisceral parece promissor. O grande desafio é reconhecer precocemente os casos de rejeição, prevenindo a perda do enxerto e melhorando os resultados a longo prazo, além das complicações causadas por infecções oportunistas, doenças linfoproliferativas pós-transplante e a doença do enxerto contra hospedeiro.

**Descritores:** Transplante; Intestino delgado/transplante; Quimeras de transplante; Doadores de tecidos; Imunologia de transplantes

### ABSTRACT

Intestinal transplantation has shown exceptional growth over the past 10 years. At the end of the 1990's, intestinal transplantation moved out of the experimental realm to become a routine practice in treating patients with severe complications related to total parenteral nutrition and intestinal failure. In the last years, several

centers reported an increasing improvement in survival outcomes (about 80%), during the first 12 months after surgery, but long-term survival is still a challenge. Several advances led to clinical application of transplants. Immunosuppression involved in intestinal and multivisceral transplantation was the biggest gain for this procedure in the past decade due to tacrolimus, and new inducing drugs, mono- and polyclonal anti-lymphocyte antibodies. Despite the advancement of rigid immunosuppression protocols, rejection is still very frequent in the first 12 months, and can result in long-term graft loss. The future of intestinal transplantation and multivisceral transplantation appears promising. The major challenge is early recognition of acute rejection in order to prevent graft loss, opportunistic infections associated to complications, post-transplant lymphoproliferative disease and graft *versus* host disease; and consequently, improve results in the long run.

**Keywords:** Transplantation; Intestine, small/transplantation; Transplantation chimera; Tissue donors; Transplantation immunology

### INTRODUÇÃO

Atualmente, o transplante de intestino é a única possibilidade de cura para os pacientes com falência intestinal (FI) com complicações severas relacionadas ao uso prolongado da nutrição parenteral total (NPT).<sup>(1)</sup> O transplante, por sua vez, restabelece a capacidade nutricional por via oral nesses pacientes.<sup>(2-6)</sup>

O transplante de intestino pode ser isolado ou em combinação com outros órgãos (multivisceral).

O transplante de intestino/multivisceral é o procedimento cirúrgico menos realizado quando comparado com os outros transplantes de órgãos sólidos e o que

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Sérgio Paiva Meira Filho – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-9222 – E-mail: sergio.pfilho@einstein.br

Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3155

apresenta o maior desafio em seu manejo. Ainda existem poucos centros credenciados e habilitados no mundo. Nos Estados Unidos, em 1997 haviam 198 centros e, em 2012, esse número se reduziu para 106; destes, apenas 18 realizavam mais de 10 procedimentos ao ano.<sup>(7)</sup>

Muito prejudicado pelos seus resultados iniciais, o transplante de intestino/multivisceral, nos últimos 5 a 10 anos, evoluiu de forma semelhante aos outros transplantes, partindo de um procedimento experimental a uma real opção terapêutica.<sup>(8)</sup>

A FI acontece devido às deficiências absorptivas dos macro e micronutrientes, cujas necessidades diárias não podem ser atingidas por meio da alimentação oral ou nutrição enteral. Na década de 1950, era considerada incompatível com a vida,<sup>(9)</sup> porém, com o desenvolvimento da NPT no fim da década 1960, isso possibilitou um aumento na sobrevivência dos pacientes com FI. Vítima do seu próprio sucesso, pois, pelo uso prolongado dos cateteres venosos centrais, muitos pacientes passaram a apresentar complicações severas, como infecção, trombose e doença hepática colestática induzida pela NPT.<sup>(1)</sup> Séries recentes têm demonstrado sobrevida de 87% em 5 anos nos pacientes dependentes da NPT que não apresentam complicações. Estudos multicêntricos sugerem que 19 a 26% dos pacientes que se encontram dependentes da NPT desenvolverão algum tipo de complicação e serão candidatos ao transplante de intestino/multivisceral.<sup>(7)</sup> Recentemente, o transplante de intestino tem permitido uma melhora na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes.<sup>(10)</sup>

Estima-se que uma a três pessoas por milhão por ano apresentarão FI; destes, entre 10 e 15% devem ser candidatos ao transplante intestinal e multivisceral.<sup>(2,3,11,12)</sup> Na infância, a FI ocorre em cerca de 2 a 6,8 indivíduos por milhão de população nos países desenvolvidos. No Brasil, aproximadamente 200 pessoas por ano serão candidatas ao transplante de intestino. Apesar dos avanços tecnológicos e das necessidades clínicas, ainda não há centros especializados de referência na reabilitação e no transplante de intestino/multivisceral no Brasil.<sup>(13,14)</sup>

Pacientes que apresentam grandes ressecções, resultando em menos de 100cm de jejuno-íleo, somadas a perda da válvula ileocecal, desenvolverão certamente dependência da NPT. Nos pacientes com menos de 50cm, a taxa de mortalidade em 5 anos chega a 40% e, nos pacientes com doença colestática devido à NPT, essas taxas de sobrevivência cairão para 20%.<sup>(1)</sup> Outras patologias também podem desenvolver FI e concomitantemente evoluírem para a necessidade do uso de uma NPT, como a perda da capacidade de absorção entérica, devido a alguma enteropatia (viral) ou por outras causas,

como as doenças associada a alteração na motilidade intestinal (pseudo-obstrução). A maioria dos transplantes de intestino ocorre na população pediátrica (60%) e é decorrente principalmente das patologias: enterocolite necrotizante, gastrosquise, atresia intestinal, volvo, pseudo-obstrução, agenesia, aganglionose, entre outras.<sup>(9)</sup> Isquemia, doenças inflamatórias intestinais, volvo, pseudo-obstrução, traumas, trombozes e tumores estão entre as causas mais comuns na população adulta.<sup>(9)</sup>

A evolução clínica da FI é de difícil prognóstico e está associada a alguns fatores de risco que levam à necessidade do uso contínuo da nutrição parenteral. Nas crianças, a presença da síndrome do intestino ultracurto (<10/20cm de intestino), associada à alteração de motilidade residual, perda parcial do cólon e ausência da válvula ileocecal, está relacionada ao uso prolongado de NPT em 100% dos casos.<sup>(15,16)</sup>

Suddan<sup>(7)</sup> demonstrou excelentes resultados de sobrevida em pacientes em uso de NPT prolongada, sem complicação severa (87% em 5 anos), devido às novas tecnologias dos cateteres e de seu manuseio por equipes especializadas, com novas técnicas de fechamento (antibióticos ou etanol) tornando-os de longa duração. Porém, 15 a 20% desses pacientes desenvolveram algum tipo de complicação relacionada ao cateter.<sup>(7)</sup>

Este artigo teve por objetivo avaliar a evolução do transplante de intestino/multivisceral e seu estado atual.

## HISTÓRICO

O transplante de intestino/multivisceral foi realizado pela primeira vez em cães em 1959 por Lillehei et al.,<sup>(17)</sup> como um modelo de estudo, cujo escopo era observar o que aconteceria com a drenagem linfática de todos órgãos abdominais após sua total denervação.<sup>(17)</sup> No período de 1964 a 1970, foram realizadas oito tentativas de transplante em humanos. Todos os pacientes faleceram e apenas um obteve uma sobrevida superior a 1 mês.

Os resultados negativos desses primeiros transplantes ocorreram devido a complicações técnicas, infecciosas e problemas com a imunossupressão convencional. Na década de 1980, o professor Roy Calne e colaboradores introduziram a ciclosporina, um novo agente imunossupressor, na prática clínica, que reascendeu o otimismo no campo de transplante de órgãos sólidos.<sup>(1)</sup>

Em 1983, uma criança de 6 anos em uso de NPT prolongada devido à síndrome do intestino curto com doença hepática terminal, induzida pelo uso crônico da NPT, foi submetida ao primeiro transplante multivisceral, porém falecera horas após o transplante, em decorrência de hemorragia maciça. No final da década de 1980, com o surgimento da ciclosporina, dois pacientes

obtiveram uma sobrevida pós-transplante de 109 e 192 dias. A doença linfoproliferativa foi a responsável pelo óbito nesses pacientes.<sup>(18,19)</sup>

Grant et al.,<sup>(20)</sup> no Canadá, realizaram o primeiro transplante combinado de intestino e fígado.

O surgimento do tacrolimus, em 1990, foi um marco no transplante de intestino. A medicação resultou na melhora da integração do enxerto e nas taxas de sobrevivência. Desde então, vários foram os avanços no transplante de intestino/multivisceral.<sup>(20)</sup> Os resultados positivos estão também relacionados ao desenvolvimento de equipes multidisciplinares no tratamento da FI, ao encaminhamento precoce para a lista de transplantes, ao uso de terapia de indução, por meio dos anticorpos antilinfocíticos mono e policlonal, e aos métodos mais agressivos na prevenção e tratamento das infecções virais, assim como na detecção e no tratamento precoce da rejeição.<sup>(21)</sup>

Esses fatores contribuíram para uma melhoria nos resultados do transplante de intestino, com sobrevida estimada de 80% em 1 ano.<sup>(1,22)</sup> Sabe-se hoje que o calcanhar de Aquiles do transplante multivisceral é o intestino, e que quando se combina o fígado ao enxerto, existe uma grande proteção imunológica de todos os órgãos enxertados, tendo impacto na sobrevida do enxerto de forma significativa.<sup>(18)</sup>

## INDICAÇÕES

A indicação do transplante, quanto à escolha dos órgãos a serem utilizados no enxerto, varia de acordo com a doença de base, ou seja, pela presença ou não de doença hepática crônica, número de cirurgias prévias abdominais, assim como a função e a qualidade dos outros órgãos.<sup>(1)</sup> O elemento comum em todas as variantes é o intestino delgado, podendo este ser transplantado em associação com outros órgãos (fígado, estômago, cólon, pâncreas e baço).

Em relação ao uso da melhor nomenclatura para definir as técnicas utilizadas no transplante de intestino, a literatura não tem sido muito consistente. Vários especialistas dos maiores centros transplantadores concluíram que o termo “transplante multivisceral” apresentava várias interpretações em diferentes programas de transplantes. Tomou-se como consenso geral que a terminologia a ser usada seria um sistema descritivo, no qual se usariam dois componentes: primeiro, se o transplante incluiria ou não o fígado e, segundo, em relação aos órgãos do intestino a serem retirados do receptor.<sup>(7)</sup>

Historicamente, a combinação de enxerto mais usada foi a implantação do intestino associada à do fígado e/ou do pâncreas, separadamente, porém essa técnica

tem sido abandonada e substituída pelo transplante em monobloco do intestino, fígado e pâncreas (referida por vários centros como técnica multivisceral ou técnica de Omaha), por evitar a dissecação do hilo hepático e de todo complexo duodeno pancreático. Alguns centros, ainda associam outros órgãos do trato gastrointestinal, como o estômago, duodeno, cólon, baço. A nomenclatura e as variações sobre as técnicas são descritas como transplante multivisceral; caso não leve o fígado no enxerto, dá-se o nome de “multivisceral modificado”. Atualmente, é considerado “multivisceral” o transplante do estômago, intestino, fígado e complexo pancreatoduodenal, e “multivisceral modificado”, sem o fígado.<sup>(7)</sup>

Atualmente, as indicações de transplante intestinal e multivisceral são as estabelecidas pela comunidade médica internacional<sup>(1)</sup> sendo que, nos Estados Unidos, elas podem ser divididas em dois grupos: aprovadas e não aprovadas pelo *Medicare* (Quadros 1 e 2).

### Quadro 1. Indicações aprovadas pelo *Medicare*

Perda de dois ou mais acessos venosos centrais dos seis principais (jugulares, subclávias e femorais)
Episódios de infecção associados ao cateter, dois ou mais por ano, fungemia, choque ou síndrome da angústia respiratória do adulto
Distúrbios hidroeletrólíticos refratários
Doença hepática associada à NPT, reversível
Défice de crescimento e desenvolvimento em crianças

Fonte: <https://www.medicare.gov/>  
NPT: nutrição parenteral total.

### Quadro 2. Indicações não aprovadas pelo *Medicare*

Trombose extensa mesentérico-portal
Catástrofes abdominais
Tumores benignos ou malignos de baixo grau

Fonte: <https://www.medicare.gov/>

## TIPOS DE TRANSPLANTE

Um dos transplantes possíveis é o intestino delgado isolado, indicado para pacientes com FI irreversível, quando só se transplanta o intestino delgado. Geralmente são para os pacientes com complicações severas da nutrição parenteral, na ausência de doença hepática grave.

O transplante multivisceral compreende o transplante em bloco do estômago, complexo pancreatoduodenal, intestino delgado, fígado com ou sem cólon e baço. É indicado na FI irreversível, complicada com falência hepática avançada demonstrada por sinais clínicos de cirrose ou por histologia compatível com hepatopatia crônica; e nos tumores benignos ou malignos de baixo grau, irrissecáveis, envolvendo o mesentério, associados a metástases hepáticas, na ausência de doença extra-abdominal. Incluem-se aqui os tumores desmoides e neu-

roendócrinos. Na ausência de metástases hepáticas e de comprometimento vascular celíaco, poderá ser realizado o transplante multivisceral com preservação do fígado do receptor (multivisceral modificado). Para os tumores neuroendócrinos, a avaliação de metástases à distância deve seguir o protocolo já estabelecido para o transplante hepático, tendo em vista a necessidade de se descartarem doenças metastáticas à distância. Trombose difusa do sistema mesentérico-portal e outras indicações não clássicas também devem ser consideradas, como as catástrofes abdominais.

Vianna e Mangus demonstraram resultados surpreendentes de sobrevivência no transplante multivisceral nos pacientes portadores de trombose mesentérico-portal extensa, que, até o momento, apresentam contra-indicação relativa ao transplante de fígado isolado.<sup>(6)</sup>

O transplante multivisceral modificado compreende uma variação do transplante multivisceral, na qual o fígado do receptor é preservado.

O transplante intestinal e multivisceral pode ser associado ao transplante renal quando da falência deste órgão.

## CONTRAINDICAÇÕES

As contra-indicações dos transplantes de intestino e multivisceral seguem as mesmas dos transplantes de órgãos sólidos abdominais, como doença cardiopulmonar severa, sepse, doença maligna agressiva e danos neurológicos severos. O HIV é considerado uma contra-indicação relativa.<sup>(1)</sup>

## RESULTADOS DO TRANSPLANTE INTESTINAL E MULTIVISCERAL

A sobrevivência global precoce do paciente e do enxerto após o transplante intestinal apresentou melhora significativa nos últimos 10 anos.<sup>(1,2)</sup> Os resultados mais recentes mostram mais de 2.000 transplantes realizados em mais de 60 centros mundiais, sendo que 50% dos receptores permaneceram vivos, e a maior parte era independente da NPT.<sup>(1,12)</sup> Em 1998, a sobrevida do enxerto e do paciente no primeiro ano era de 52 e 69%, respectivamente, enquanto em 2012 aumentou para 75 e 85%, respectivamente.<sup>(12)</sup> A maioria dos pacientes apresentava boa função do enxerto e está livre da NPT.

Pacientes em regime de internação hospitalar, submetidos a um transplante prévio e com indução a alemtuzumabe, apresentaram sobrevida inferior do enxerto e paciente no primeiro ano de 65 e 63%, respectivamente, e no terceiro e quinto anos de 49 e 47%. Os 37 pacientes (22 crianças e 15 adultos) que não apresentavam

os fatores citados acima obtiveram uma sobrevida no primeiro e terceiro anos de 89 e 71%, respectivamente.<sup>(23)</sup>

Em um estudo multicêntrico no Estado de São Paulo, Bakonyi et al.<sup>(16)</sup> avaliaram 248 pacientes que foram submetidos a algum tipo de ressecção intestinal em 7 unidades de terapia intensiva de hospitais universitários. Observaram que 24 pacientes apresentaram síndrome do intestino curto, necessitando NPT, e que 5 tiveram indicação para transplante de intestino pelos critérios internacionais. Dos pacientes com indicação de transplante, apenas dois permaneceram vivos quando a pesquisa foi concluída.<sup>(16)</sup>

Acredita-se que o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, a imunossupressão com indução perioperatória com anticorpos antilinfocitários, o controle das infecções virais, o aperfeiçoamento da equipe multidisciplinar, a seleção criteriosa de doadores, o manejo clínico pós-operatório eficaz e os avanços na detecção e no tratamento de rejeição sejam fatores relacionados com resultados satisfatórios.<sup>(3,24)</sup>

Apesar de todos esses avanços, a sepse é a principal causa de mortalidade e está associada ao uso dos imunossupressores em doses elevadas, para contrabalançar o elevado índice de rejeição. Essas drogas também contribuem para o aparecimento de insuficiência renal e doença linfoproliferativa. A doença do enxerto contra hospedeiro e a necessidade de novas abordagens cirúrgicas são complicações que contribuem para o insucesso do transplante de intestino/multivisceral.<sup>(25)</sup>

Como em todos os transplantes, esse equilíbrio entre infecção e rejeição deve ser mais finamente manuseado, no caso dos transplantes de intestino/multivisceral.

A readmissão hospitalar desses pacientes é mais frequente, em comparação aos outros transplantes e, geralmente, está associada a infecção, rejeição, desidratação e complicações gastrintestinais.<sup>(26)</sup> A rejeição celular aguda ainda apresenta uma elevada frequência quando comparada ao transplantes de outros órgãos sólidos, ocorrendo entre 50 e 75% dos pacientes, mais comumente no primeiro trimestre, tendo impacto direto no resultado do enxerto a longo prazo.<sup>(1)</sup> O diagnóstico é baseado na combinação de sinais clínicos, achados endoscópicos e histologia. O transplante multivisceral, por sua vez, apresenta uma taxa de rejeição menor em relação ao transplante de intestino isolado, devido à proteção imunológica exercida pelo fígado.<sup>(27)</sup>

O Brasil realizou seis transplantes de intestino/multivisceral, sendo o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo o pioneiro mundial. O primeiro foi realizado pelo professor Okumura, na década de 1960.<sup>(28)</sup> Recentemente, três outras instituições realizaram quatro transplantes intestinais, po-

rém os resultados foram desapontadores, com óbito precoce dos receptores.<sup>(3,4,28)</sup>

Em 2011, o Hospital Israelita Albert Einstein realizou o primeiro transplante multivisceral do Brasil em uma paciente portadora de trombose extensa portomesentérica, decorrente de uma hepatopatia crônica criptogênica, hipertensão portal, episódios recorrentes de hemorragia digestiva alta, paracentese semanal e caquexia importante. Apresentou importante complicação biliar não anastomótica, provavelmente relacionada à injúria de isquemia/reperfusão, necessitando de uma drenagem transparieto-hepática interna e externa. O tempo de internação hospitalar foi 30 dias e o óbito ocorreu em 8 meses, por infecção. Recentemente, o grupo fez o segundo transplante em uma paciente com antecedente de cirurgia bariátrica e cirrose por esteato-hepatite não alcoólica com trombose complexa do sistema mesentérico portal.

Esta paciente apresentou uma boa evolução perioperatória, porém evoluiu com doença do enxerto contra hospedeiro no 16º pós-operatório, sem resposta ao tratamento, e foi a óbito no 34º pós-operatório.

Sabe-se que a trombose extensa de todo território mesentérico portal mantém-se como um grande desafio para os cirurgiões de fígado, sendo que as alternativas técnicas de solução para esse problema apresentam taxas de sucesso muito ínfimas, com grande mortalidade e morbidade. Tzakis et al.<sup>(23)</sup> relatam, em um trabalho com 23 pacientes submetidos à hemitransposição de cava, sendo que todos apresentavam trombose mesentérica-portal complexa, uma sobrevida de 68 e 38% no primeiro e quinto anos, respectivamente, além de uma elevada incidência de reoperações e reintervenções. Já Vianna et al. relataram taxas de sobrevida no primeiro e quinto anos de 80 e 72%, com os pacientes submetidos a transplante multivisceral pela mesma etiologia.<sup>(29)</sup>

O Brasil ainda necessita de uma melhor abordagem para o transplante de intestino/multivisceral, com uma política pública de saúde focada na questão dessa doença, com equipes especializadas no Sistema Único de Saúde em reabilitação intestinal. Outro ponto a ser levado em consideração são os potenciais doadores pediátricos, pois as patologias que levam ao transplante intestinal e multivisceral prevalecem nessa população.

## REFERÊNCIAS

1. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg.* 2008;42:129-50. Review.
2. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250(4):567-81.
3. Galvão FH, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MC. [Small intestine transplantation]. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(2):118-25. Review. Portuguese.
4. Galvão FH. Transplante de intestino e multivisceral. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* São Paulo: Atheneu; 2008: p.1539-50.
5. Lee AD, Gama-Rodrigues J, Galvao FH, Waitzberg DL. Study of morbidity in orthotopic small intestine transplantation with Wistar rats. *Experimental study.* *Arq Gastroenterol.* 2002; 39(1):39-47.
6. Vianna RM, Mangus RS. Present prospects and future perspectives of intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3):281-6. Review.
7. Sudan D. The current state of intestine transplantation: indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1976-84.
8. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, Goulet O, Farmer D; Intestine Transplant Registry. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg.* 2005;241(4):607-13.
9. Goulet O, Ruummele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):250-69. Review.
10. O'Keefe SJ, Emerling M, Koritsky D, Martin D, Stamos J, Kandil H, et al. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1093-100.
11. Gupte GL, Beath SV. Update on intestinal rehabilitation after intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):267-73. Review.
12. Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, et al. Intestine transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(4 Pt 2):1020-34.
13. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel-Malik, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, Hebuterne X, Beau P, Guedon C, Schmit A, Tjellesen L, Messing B, Forbes A; ESPEN-HAN Working Group. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clin Nutr.* 2001;20(3):205-10.
14. Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology.* 1995;109(2):355-65.
15. Fishbein TM, Matsumoto CS. Intestinal replacement therapy: timing and indications for referral of patients to an intestinal rehabilitation and transplant program. *Gastroenterology.* 2006;130(2Suppl):S147-51. Review.
16. Bakonyi Neto A, Takegawa B, Ortolan E, Galvão F, Mendonça F, Sbragia L, et al. Demographic of short gut syndrome: increasing demand is not followed by referral of potential candidates for small bowel transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2):259-60.
17. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg.* 1959;150:543-60.
18. Selvaggi G, Weppler D, Nishida S, Moon J, Levi D, Kato T, et al. Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis. *Am J Transplant.* 2007;7(2):454-60.
19. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, Jaffe R, Tzakis A, Hoffman AL, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA.* 1989;261(10):1449-57.
20. Grant D, Wall W, Mimeault R, Zhong R, Ghent C, Garcia B, et al. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet.* 1990;335(8683):181-4.
21. Murase N, Demetris AJ, Matsuzaki T, Yagihashi A, Todo S, Fung J, et al. Long survival in rats after multivisceral versus isolated small-bowel allotransplantation under FK 506. *Surgery.* 1991;110(1):87-98.
22. Yildiz BD. Where are we at with short bowel syndrome and small bowel transplant. *World J Transplant.* 2012;2(6):95-103. Review.
23. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, DeFaria W, Selvaggi G, Weppler D, et al. 100 Multivisceral Transplants at a Single Center. *Ann Surg.* 2005;242(4):480-90; discussion 491-3.
24. Roskott AM, Galvao FH, Nieuwenhuijs VB. Intestinal transplantation: Who, when and how? A general overview. *Rev Med (São Paulo).* 2009;88(3):150-62.

25. Ashokkumar C, Talukdar A, Sun Q, Higgs BW, Janosky J, Wilson P, et al. Allospecific CD154+ T cells associate with rejection risk after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(1):179-91.
26. Pécora RA, David AI, Lee AD, Galvão FH, Cruz-Junior RJ, D'Albuquerque LA. Small bowel transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2013 ;26(3):223-9. Review. English.
27. Okumura M, Fujimura I, Ferrari AA, Nakiri K, Lemos PC, de Andrea EA, et al. [Transplantation of the small intestine. Case report]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1969;24(1):39-54. Portuguese.
28. Galvão FH. Transplante intestinal. In: Moraes IN, editor. *Tratado de clínica cirúrgica*. São Paulo: Roca; 2005. p. 2080-5.
29. Vianna RM, Mangus RM, Kubal C, Fridell JA, Beduschi T, Tector J. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg*. 2012;255(6):1144-50.