

# Atualização no transplante de pâncreas

## Pancreas transplantation: an overview

Andre Ibrahim David<sup>1</sup>, Ben-Hur Ferraz-Neto<sup>2</sup>, Fernando Levino<sup>3</sup>, Roberto Ferreira Meirelles Junior<sup>4</sup>,  
Álvaro Pacheco e Silva Filho<sup>5</sup>

### RESUMO

O transplante de pâncreas é o único tratamento capaz de restabelecer os níveis de glicose e hemoglobina glicada em pacientes diabéticos dependentes de insulina, sem o uso de insulina exógena. A evolução do transplante de pâncreas no tratamento de diabetes foi marcada por avanços nos campos da técnica cirúrgica, preservação de órgãos e imunossupressão. A principal complicação da perda do enxerto é a falha técnica, seguida de rejeição aguda ou crônica. Por falha técnica entende-se perda do enxerto dentro dos primeiros três meses seguintes ao transplante devido a: trombose vascular (50%), pancreatite (20%), infecção (18%), fístula (6,5%) e hemorragia (2,4%). Complicações imunológicas ainda afetam 30% dos pacientes, e a rejeição causa perda do enxerto em 10% dos casos. A rejeição crônica é a complicação tardia mais comum. Doenças cardiovasculares são a causa mais frequente de mortalidade tardia no transplante de pâncreas que continua sendo o tratamento mais eficaz para pacientes com diabetes do tipo 1. Há uma importante melhora na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. O desenvolvimento de ilhotas transplantadas pode eliminar ou minimizar complicações cirúrgicas e a imunossupressão.

**Descritores:** Transplante de pâncreas/efeitos adversos; Imunossupressão; Transplante das ilhotas pancreáticas

### ABSTRACT

Pancreas transplantation is the only treatment able to reestablish normal glucose and glycated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetic patients without the use of exogenous insulin. The evolution of pancreas transplantation in treatment of diabetes was determined by advances in the fields of surgical technique, organ preservation and immunosuppressants. The main complication leading to graft loss is technical failure followed by acute or chronic rejection. Technical failure means graft loss within the first three months following transplantation due to vascular thrombosis (50%), pancreatitis (20%), infection (18%), fistula (6.5%) and bleeding (2.4%). Immunological

complications still affect 30% of patients, and rejection is the cause of graft loss in 10% of cases. Chronic rejection is the most common late complication. Cardiovascular diseases are the most common causes of late mortality in pancreas transplantation, so it remains the most effective treatment for type 1 diabetes patients. There is a significant improvement in quality of life and in patient's survival rates. The development of islet transplantation could eliminate or minimize surgical complications and immunosuppression.

**Keywords:** Pancreas transplantation/adverse effects; Immunosuppression; Islets of Langerhans transplantation

### INTRODUÇÃO

Seis por cento da população economicamente ativa sofre de *diabetes mellitus* (DM). As complicações mais comuns estão associadas a doenças vasculares, renais e oftalmológicas, e acometem 50% dos diabéticos insulino-dependentes em um período de 20 anos<sup>(1)</sup>.

O transplante de pâncreas (TxP) é o único tratamento capaz de restabelecer os níveis normais de glicose e hemoglobina glicada em diabéticos insulino-dependentes sem o uso de insulina exógena<sup>(2)</sup>. Isso pode ser alcançado ao transplantar todo o pâncreas ou apenas as células das ilhotas, mas essa última técnica ainda está em estudo. A evolução do TxP no tratamento do DM está relacionada aos avanços nas áreas de técnica cirúrgica<sup>(3)</sup>, preservação de órgãos e imunossupressores<sup>(4)</sup>.

TxP pode ser realizado em três categorias diferentes: transplante de pâncreas isolado (TPI), transplante de pâncreas após rim (TPAR) ou transplante de pâncreas/rim simultâneo (TPRS). O tipo mais comum é o TPRS para diabéticos insulino-dependentes com insuficiência renal. Realiza-se o TPAR em pacientes que já foram submetidos a transplante renal.

<sup>1</sup> Pós-doutorado, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> PhD, Médico do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> MD, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> PhD, Médico do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> PhD, Médico do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Ben-Hur Ferraz-Neto – Avenida Albert Einstein, 627 – Office 208 – Bloco A1 – 2º andar – Morumbi – CEP 05652-900 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3747-3388 – e-mail: ben-hur@einstein.br

Data de submissão: 14/3/2010 – Data de aceite: 1/9/2010

O TPI é feito em paciente com DM tipo I e episódios recorrentes de hipoglicemia assintomática ou DM hiperlábil<sup>(4)</sup>.

A qualidade de vida dos pacientes melhora sensivelmente após TxP. O transplante evita episódios de hipoglicemia ou cetoacidose, não há necessidade de injeções subcutâneas diárias de insulina ou punções frequentes para monitorar a glicemia, e ainda modifica as restrições dietéticas. Além disso, evita as complicações do DM e protege o rim transplantado<sup>(4)</sup>.

Em relação às complicações secundárias do DM, o TxP pode levar à regressão parcial de neuropatia<sup>(5)</sup>, estabilização de retinopatia<sup>(6)</sup>, e regressão da estrutura lesada do rim nativo no TPI<sup>(7)</sup>. Pode também evitar a nefropatia induzida por DM no rim transplantado no TPRS<sup>(8)</sup>.

Há uma vantagem teórica no transplante de células de ilhotas em comparação ao procedimento do órgão completo, mas o transplante de ilhotas é ainda experimental, realizado apenas em estudos clínicos.

### Seleção de pacientes

Os pacientes com nefropatia diabética evoluindo para insuficiência renal são candidatos ao TPRS. E os indivíduos com enxerto renal funcional são candidatos ao TPAR. Na verdade, esses pacientes já estão em regime de imunossupressão e o procedimento cirúrgico representa o único risco. O TPI é feito em raras ocasiões, quando não há insuficiência renal induzida por DM, mas o controle clínico do DM por meio de insulina exógena não é efetivo, o que causa complicações metabólicas agudas recorrentes que necessitam de tratamento clínico, como hipoglicemia assintomática e cetoacidose<sup>(9)</sup>.

Os critérios atuais para seleção de pacientes são:

- DM tipo 1;
- idade entre 18 e 55 anos;
- ausência de complicações sistêmicas secundárias ao DM;
- insuficiência orgânica não renal;
- sem neoplasia;
- estabilidade emocional e social;
- sem contraindicação para imunossupressão.

Retinopatia proliferativa, obstrução de artérias ilíacas, neuropatia autonômica clínica, teste de HIV positivo e teste de células-T positivo são critérios de exclusão relativos.

Os critérios de exclusão absolutos para o procedimento são insuficiência cardíaca, insuficiência pulmonar grave, instabilidade emocional e social, infecção ativa ou sepsis, neoplasia e obesidade com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

### Seleção de doadores

A conduta adequada com os doadores possíveis é essencial para impedir complicações do enxerto. Instabilidades hemodinâmica e glicêmica devem ser evitadas.

Os critérios de seleção baseiam-se não apenas no sistema ABO, mas também em reações cruzadas sanguíneas negativas e outros fatores, como idade entre 10 e 50 anos, índice de massa corporal (IMC) entre 15 e 40 e ausência de DM<sup>(10)</sup>.

A avaliação macroscópica do pâncreas na cirurgia do doador é importante e pode ser motivo para usar ou não o enxerto. O cirurgião deve observar atentamente se há sinais de pancreatite, áreas de esteatonecrose, edema glandular excessivo, hematoma, infiltração gordurosa e lesões císticas ou nodulares sólidas.

Ademais, cirurgia anterior no duodeno, pâncreas ou baço, malignidade, doenças infecciosas (HIV, hepatite B ou C, HTLV), doença hepática crônica e alcoolismo devem ser excluídos.

### Cirurgia para transplante

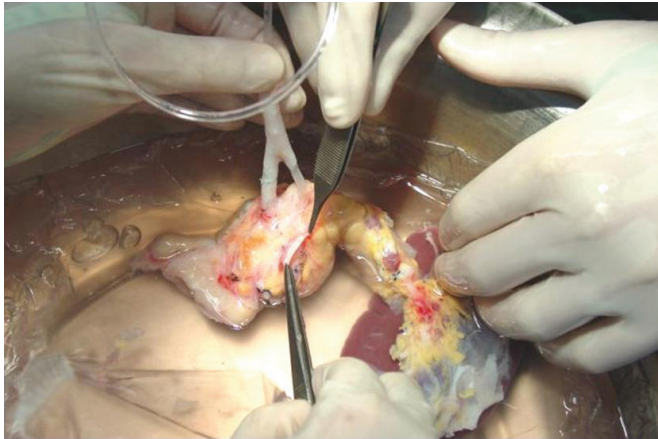
Deve-se lembrar que o rim é geralmente transplantado no mesmo procedimento. É implantado antes do pâncreas, pois o órgão mais delicado é menos danificado por manipulação cirúrgica. O acesso cirúrgico padrão é por incisão na linha média abdominal. Prefere-se implantar o pâncreas à direita, pois os vasos ilíacos são mais facilmente abordados por este lado.

A drenagem sanguínea do enxerto pode ser sistêmica ou portal. A primeira é realizada com facilidade, mas a última é mais fisiológica, já que a insulina chega primeiro ao fígado e só depois alcança a circulação sistêmica. Entretanto, o metabolismo de glicose nas duas técnicas é semelhante e não há diferença na sobrevida do paciente e do enxerto<sup>(11)</sup>.

As secreções exócrinas do pâncreas podem ter drenagem para bexiga ou intestino. Antes, preferia-se a drenagem vesical, pois a rejeição ao enxerto podia ser monitorada pelo nível urinário de amilase. Na realidade, há mais transplantes do tipo TPRS, e os episódios de rejeição são controlados pela função renal. Além disso, a drenagem entérica é mais fisiológica e não apresenta complicações urinárias ou metabólicas. Portanto, dá-se preferência agora ao TPRS.

Antes da cirurgia de transplante em si, o enxerto pancreático é coletado em bloco, junto com o baço, passa por cirurgia na mesa auxiliar para realização de esplenectomia e uma anastomose vascular em Y das artérias mesentérica superior e esplênica, com um enxerto nas ilíacas externa e interna (Figura 1).

A seguir, um resumo das principais etapas da cirurgia:



**Figura 1.** Mesa cirúrgica acessória – esplenectomia e anastomose vascular em Y das artérias mesentérica superior e esplênica com enxerto nas ilíacas externa e interna.

1. laparotomia;
2. exposição da bexiga (apenas em caso de drenagem vesical);
3. mobilização cranial do íleo terminal e ceco;
4. dissecação e mobilização dos vasos ilíacos, com ligação das veias ilíacas internas à direita;
5. enxerto com anastomose término-lateral da veia porta com a veia ilíaca comum direita do paciente (drenagem sistêmica);
6. enxerto de artéria com anastomose término-lateral com a artéria ilíaca comum direita do paciente;
7. secreção exócrina do enxerto com drenagem urinária (anastomose látero-lateral bexiga-duodeno) ou entérica (anastomose látero-lateral íleo-duodeno);
8. hemostasia na cavidade abdominal;
9. fechamento da incisão abdominal.

### Imunossupressão

Os protocolos de imunossupressão utilizados com mais frequência baseiam-se nas fases de indução e manutenção. As drogas de indução incluem antilinfócitos monoclonais, como anticorpos a células-T (OKT3), ou policlonais, como timoglobulina (ATG); ou mesmo anticorpos receptores anti-IL-2 (basiliximab e daclizumab). A base da manutenção é a utilização de inibidor de calcineurina (tacrolimus) associado a um antimetabólico (micofenolato mófetil) e corticosteroides (prednisona).

### Resultados dos transplantes

Dados da *Organ Procurement and Transplantation Network* (Rede de Captação de Órgãos e Transplante, OPTN) mostram que nos últimos 21 anos (1988 a fevereiro de 2010) foram realizados 16.824 TPRS e 6.593 TPI + TPAR nos Estados Unidos. A taxa de sobrevida

dos pacientes submetidos a TPRS nos Estados Unidos é 95% no primeiro ano, 90,4% nos três primeiros anos e 86,1% nos cinco primeiros anos. As taxas de sobrevida do enxerto são 91,7%, 84,5% e 76,7%, respectivamente, para os mesmos períodos<sup>(12)</sup>.

As taxas de sobrevida dos pacientes são mais baixas nos outros dois tipos de transplante de pâncreas. TPI e TPAR apresentam taxa de sobrevida de pacientes de 94% no primeiro ano, 89% nos primeiros três anos e 82% nos primeiros cinco anos; e taxas de sobrevida do enxerto de 77%, 63,8% e 51%, respectivamente, para os mesmos períodos. Os pacientes masculinos apresentam melhores taxas de sobrevida de paciente e de enxerto<sup>(12,13)</sup>.

### Complicações

A principal complicação que leva à perda do enxerto é uma falha técnica seguida por rejeição aguda ou crônica. Uma falha técnica significa perda do enxerto nos primeiros três meses após o transplante devido à trombose vascular (50%), pancreatite (20%), infecção (18%), fístula (6,5%) e sangramento (2,4%). Em pacientes submetidos ao TPAR e ao TPI, a rejeição é a principal causa de perda do enxerto<sup>(14,15)</sup>.

As fístulas intestinais são uma das complicações mais graves do TxP e são encontradas em 5 a 8% dos pacientes. Em geral, ocorrem imediatamente após a cirurgia e estão relacionadas a um déficit de perfusão sanguínea e isquemia. Na maioria dos casos, a remoção do enxerto é o único tratamento nesta situação<sup>(16,17)</sup>.

O TxP com drenagem vesical, onde as secreções exócrinas do enxerto são direcionadas para a bexiga, tende a apresentar mais complicações metabólicas e urológicas. As complicações mais frequentes são hematúria, infecções do trato urinário, uretrite, cálculos na bexiga e fístulas vesicais. Nesses casos, deve-se realizar cirurgia para converter a drenagem vesical em entérica<sup>(15)</sup>.

As complicações imunológicas ainda afetam 30% dos pacientes submetidos ao TPRS, e rejeição é a causa de perda do enxerto em 10% dos casos. Os critérios para diagnóstico de rejeição do enxerto são elevação da creatinina sérica (para TPRS), redução da amilase urinária (para pacientes com drenagem vesical), elevação de lipase sanguínea, e biópsia de pâncreas (padrão-ouro)<sup>(2)</sup>.

As infecções ainda são a principal causa de morte em pacientes com TxP quando relacionadas ao procedimento. Em geral são bacterianas e acometem a parede abdominal e o trato urinário. Os pacientes submetidos ao TxP têm maior risco de desenvolver infecção por CMV, que ocorre em 25% dos casos. As infecções fúngicas são difíceis de serem tratadas e estão associadas a

uma maior taxa de mortalidade. *Aspergillus e Cryptococcus* são os agentes mais comuns<sup>(18-21)</sup>.

Neoplasia é uma complicação rara no TxP. É mais fatal nesse procedimento em comparação ao transplante de outros órgãos sólidos, além de estar potencialmente associada à imunossupressão e ao CMV<sup>(22)</sup>.

A rejeição crônica é a complicação tardia mais comum e as doenças cardiovasculares são as causas mais frequentes de mortalidade tardia no TxP.

## CONCLUSÃO

O transplante de pâncreas ainda é o tratamento mais efetivo para diabéticos tipo I. Existem complicações cirúrgicas, e o uso de imunossupressores é obrigatório. Entretanto, ocorre uma melhora significativa na qualidade de vida e na insuficiência renal, de acordo com as taxas de sobrevida dos pacientes após o TxP.

O TPI é o tratamento adequado para diabéticos complicados sem insuficiência renal e deve ser realizado conforme as diretrizes da *American Diabetes Society* (Sociedade Americana de Diabetes). O desenvolvimento de transplante de ilhotas pode eliminar ou minimizar as complicações cirúrgicas e a imunossupressão.

## REFERÊNCIAS

- LP M. Whole organ pancreas transplant protocol. National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. 1996.
- Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001;233(4):463-501.
- David AI, Aquino CG, Guidoni LR, Moricz A, David-Neto E, Pacheco AM Jr, et al. Experimental training model of pancreas transplant. *Transplant Proc*. 2006;38(6):1941-3.
- Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005;19(4):433-55.
- Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1031-7.
- Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(4):208-14.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75.
- Morel P, Sutherland DE, Almond PS, Stoblen F, Matas AJ, Najarian JS, et al. Assessment of renal function in type I diabetic patients after kidney, pancreas, or combined kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*. 1991;51(6):1184-9.
- Robertson P, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S105.
- Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, et al. Underutilization of pancreas donors. *Transplantation*. 2003;75(8):1271-6.
- Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P, Rizza R. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med*. 1991;325(18):1278-83.
- [http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/iKP\\_Recipients\\_survival\\_rate.htm?o=4&g=2&c=13](http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/iKP_Recipients_survival_rate.htm?o=4&g=2&c=13)
- Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*. 1999;67(5):645-8.
- Nath DS, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DE, Humar A. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients - clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant*. 2005;19(2):220-4.
- Sansalone CV, Maione G, Aseni P, Mangoni I, De Roberto A, Soldano S, et al. Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2651-3.
- Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, Tuttle-Newhall J, Marroquin CE, Kuo PC, et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3564-6.
- Corry RJ, Chakrabarti P, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas CA. Comparison of enteric versus bladder drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1647-51.
- Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3560-3.
- Michalak G, Czerwinski J, Kwiatkowski A, Danielewicz R, Kosieradzki M, Lisik W, et al. Surgical complications observed in simultaneous pancreas-kidney transplantation: thirteen years of experience of one center. *Transplant Proc*. 2002;34(2):661-2.
- Stratta RJ, Thacker LR, Sundberg AK. Multivariate analysis of the influence of donor and recipient cytomegalovirus sero-pairing on outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplantation: the South-Eastern Organ Procurement Foundation Experience. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1271-3.
- Stratta RJ. Ganciclovir/acyclovir and fluconazole prophylaxis after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1998;30(2):262.
- Paraskevas S, Coad JE, Gruessner A, Kandaswamy R, Humar A, Sutherland DE, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pancreas transplantation: a single-center experience. *Transplantation*. 2005;80(5):613-22.