

Doadores Limítrofes no Transplante de Pâncreas

*Autoria: Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos*

Elaboração Final: 14 de outubro de 2008

Participantes: Castro MCR, Bernardo WM, Wroclawski ER, Perosa M,
Gonzalez AM, Melaragno CS, Crescentini F,
Noronha IL, Sá JR, Gullo Neto S, Vitola SP, Genzini
T, Ribeiro A, Viotti EA, Silveira FP, Monteagudo P

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Pesquisa em bases primárias de informação científica.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

1. Revisar a evidência científica atual sobre os riscos e benefícios da utilização dos diferentes tipos de doadores limítrofes de pâncreas;
2. Permitir melhor padronização de condutas em relação à utilização desses doadores no território nacional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A desproporção entre o número de transplantes de pâncreas (TP) realizados e o de pacientes em lista de espera, no Brasil e no mundo, cria necessidade de expansão dos critérios para aceitação do órgão, mesmo em condições não ideais, assim denominados doadores limítrofes (DL).

CONCEITO

Os doadores ideais para TP são jovens (entre 10 e 45 anos de idade), falecidos por trauma cranioencefálico ou de causas não cerebrovasculares e com peso entre 30 e 80 kg¹(D).

Doadores com idade avançada, obesos, necessitando de altas doses de drogas vasoativas, com doença cerebrovasculares, tempo elevado de isquemia ou com alterações macroscópicas do órgão são potencialmente limítrofes para o TP²(B).

NOMENCLATURA

- TPRS – Transplante de Pâncreas e Rim Simultâneo;
- TPAR – Transplante de Pâncreas Após Rim;
- TPI – Transplante de Pâncreas Isolado;
- TPRS-V – Transplante Simultâneo de Pâncreas e Rim com Doador Renal Vivo;
- DL – Doador Limítrofe;
- DF – Doador Falecido;
- IPTR – *International Pancreas Transplant Registry*;
- IMC – Índice de Massa Corpórea

RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A elevada mortalidade em pacientes na lista para pâncreas-rim³(B) é fator determinante para a maior utilização de DL. Por outro lado, o TP é a modalidade de transplante de órgãos sólidos com maior índice de perda técnica de enxertos⁴(B), o que exige maior cautela na seleção de doadores para pâncreas.

QUAIS E QUANTOS SÃO OS DOADORES DE PÂNCREAS QUE TEMOS NO BRASIL?

Segundo Portaria Federal 935/936 de 1999, são ofertados pâncreas para transplantes de doadores entre 10 e 45 anos de idade (para a fila de pâncreas-rim) e até 50 anos para a fila de pâncreas; os doadores de pâncreas devem situar-se também na faixa de peso entre 30 e 90 kg e sem antecedentes pessoais ou de parentes em primeiro grau com diabetes mellitus.

Cerca de 1000 doadores falecidos (DF) são efetivados no Brasil anualmente, resultando em índice de 6,3 doadores por milhão de população (pmp). Destes, aproximadamente 20% são aproveitados para TP atualmente, o que determina relação de um pâncreas para cada três a quatro fígados utilizados em nosso país⁵(D). No Brasil, estudo sobre o uso de DL para TP descreveu 30% de prevalência deste tipo de doador (idade maior do que 45 anos e/ou uso de drogas vasoativas em altas doses)⁶(B).

RESULTADOS DE UTILIZAÇÃO DE LIMÍTROFES

A experiência com a utilização de DL para TP tem sido controversa, com alguns centros descrevendo resultados de sobrevida do paciente e enxerto semelhantes ao uso do doador ideal^{2,7}(B)⁸(C); enquanto outros⁹⁻¹²(B) têm

verificado que há maior ocorrência de perda técnica, maior necessidade de hipoglicemiantes orais e função retardada do enxerto. Tal fato foi observado em doadores acima de 45 anos, obesos ou instáveis hemodinamicamente.

IMPACTO DOS FATORES HEMODINÂMICOS, ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E TEMPO DE ISQUEMIA

FATORES HEMODINÂMICOS

O uso de altas doses de vasopressores (dopamina acima de 10 µg/kg/min ou o uso de mais de uma droga vasoativa) não compromete a sobrevida precoce do enxerto pancreático, porém está relacionada à maior incidência de função retardada^{2,13}(B).

FATORES BIOQUÍMICOS

A elevação da glicemia e da amilase sérica, na ausência de outras comorbidades que justifiquem tal alteração, não contraindica a utilização do órgão, uma vez que não influencia o resultado do enxerto pancreático a curto e longo prazos^{11,14}(B).

ISQUEMIA

Os transplantes de pâncreas realizados com tempo de isquemia superior a 20 horas estão relacionados à maior incidência de complicações técnicas, como pancreatite, fístulas ou trombozes¹⁵(B). Portanto, o limite de 20 horas tem sido descrito como seguro para utilização de pâncreas preservado com solução de Universidade de Wisconsin (UW).

Outras soluções mais recentes como Celsior e Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK)

apresentam resultados semelhantes à solução de UW, porém em períodos de isquemia fria abaixo de 12 horas^{16(A)}^{17(B)}. Não existem estudos, até o momento, comparando solução de UW com as duas últimas em períodos de isquemia mais elevados (12 a 24 horas). Também não há dados comparando o uso de soluções de UW, Celsior e HTK em DL de pâncreas.

IMPACTO DA IDADE E DO PESO DO DOADOR

IDADE

A utilização de doadores com idade superior a 45 anos está associada à menor sobrevida de enxertos devido ao maior índice de perdas técnicas, particularmente se associado a evento cardíaco ou cerebrovascular como causa de morte^{10,11,14,18}(B).

O índice de perda técnica varia de 5% a 10%, com doadores até 39 anos, para 10% a 25%, quando acima dessa idade¹⁰(B). No entanto, alguns estudos não encontraram associação direta entre a idade acima dos 45 anos e menor sobrevida de pacientes e enxertos após TP, desde que a macroscopia do órgão estivesse adequada^{2,4,7}(B)⁸(C).

Portanto, os enxertos pancreáticos oriundos de doadores acima de 45 anos devem ser considerados limítrofes, particularmente se a causa de morte do doador for cardíaca ou cerebrovascular; todavia, sua utilização como critério expandido pode ser recomendada quando inspeção minuciosa do órgão confirmar boa aparência macroscópica.

PESO

O peso elevado do doador foi identificado como fator determinante de mau prognóstico^(B)¹(D). O IMC acima de 30 é considerado como fator de risco para complicações técnicas (pancreatite,

infecções intra-abdominais, trombose) e perda do enxerto^{4,12}(B).

DOADOR PEDIÁTRICO PARA PÂNCREAS: E LIMÍTROFE?

Os resultados dos estudos são controversos. Alguns relatam que o sucesso do enxerto pancreático não é comprometido pela utilização de doadores pediátricos^{9,14}(B), podendo-se atingir até superioridade nos resultados¹⁹(B).

Outros descrevem taxas mais elevadas de perdas técnicas quando se utilizam doadores com idade inferior a 10 anos ou peso abaixo de 50 kg, tornando-se ainda mais relevantes para peso inferior a 30 kg¹⁰(B)²⁰(C). O baixo peso do doador (<50 kg) parece ser a variável mais determinante para risco de perda técnica do que a faixa etária pediátrica por si²⁰(C).

IMPACTO DOS ANTECEDENTES SOCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS E CAUSAS DE ÓBITO DO DOADOR

ANTECEDENTES SOCIAIS DO DOADOR

Etilismo crônico é uma contraindicação ao transplante?

Devido à dificuldade em se estabelecer o diagnóstico do etilismo crônico em DF, deve-se recorrer à avaliação macroscópica do órgão por cirurgião experiente como fator decisivo para sua utilização⁸(C).

Uso de drogas ilícitas injetáveis e o comportamento sexual de risco do doador

Devido ao período de “janela” sorológica (anterior ao aparecimento de anticorpos específicos), é aconselhado estabelecer quanto tempo antes da doação ocorreu algum comportamento de risco. O tempo considerado

seguro para a confiabilidade dos exames sorológicos varia de 3 meses a 2 anos²¹(D).

O uso de *piercing* e tatuagens no doador

Desde que se tornou hábito mais difundido entre a população, não se contraindica a doação. Recomenda-se apenas interrogar se eles foram realizados há mais do que 3 meses, pois os locais especializados nem sempre seguem as normas sanitárias adequadas²¹(D).

IMPACTO DOS ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS E CAUSAS DE ÓBITO DO DOADOR

CAUSAS DE ÓBITO DO DOADOR

A causa da morte por eventos cerebrovasculares é fator de risco significativo para perda pancreática ou função retardada do enxerto, particularmente se associado à idade superior a 45 anos^{4,10}(B).

INFECÇÕES DO DOADOR E ALTERAÇÕES SOROLÓGICAS

As infecções bacterianas no doador, mesmo na vigência de bacteremias, desde que o agente etiológico seja conhecido e o receptor tratado adequadamente por período mínimo de quatro dias, não contraindicam o transplante²²(B).

Hepatite B

A utilização de doadores com a presença do anticorpo anti-core da hepatite B (anti-HBc+) é assunto controverso. Doadores HbsAg (-) e anti-HBc (+) têm baixo risco de transmissão em transplantes não hepáticos, que é maior em casos de doador anti-HBs negativo¹(D). Como o TP não representa

procedimento de indicação emergencial ou para pacientes com iminente risco de morte, admite-se o emprego de doadores AgHBs ou anti-HBc+ a receptores AgHBs+¹(D). Todavia, já existe evidência de segurança no uso de doadores renais e pancreáticos AgHBs ou anti-HBc positivos, tanto em receptores AgHBs e anti-HBs negativos (desde que com profilaxia de um ano de lamivudina), como em receptores anti-HBs positivos (sem profilaxia alguma), sem qualquer evidência de seroconversão²³(C).

Hepatite C

Órgão de doador anti-HCV+ transmite hepatite C em aproximadamente 50% dos receptores e aproxima-se a 100% nos casos de doador HCV-RNA (+). O risco de doença hepática se desenvolver com doador anti-HCV (+) em receptor anti-HCV (-) é de 35%²⁴(B). O emprego de doadores anti-HCV+ é bem descrito em situações emergenciais de transplante cardíaco e para receptores de fígado portadores de hepatite C¹(D). O uso de doadores de pâncreas anti-HCV+ para receptores também positivos para hepatite C ainda não se encontra bem estabelecido. Como esta conduta não está isenta de riscos e não se conhece os efeitos em longo prazo, é necessário contar com o consentimento informado do receptor.

PÂNCREAS COM DESPROPORÇÃO E ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

DESPROPORÇÃO

Doadores pediátricos raramente são utilizados em transplantes de pâncreas devido a aspectos como a massa de ilhotas e maior dificuldade técnica com maior risco de

trombose. Entre 1988 e 2004, menos de 1% de doadores com idade abaixo de cinco anos tiveram o pâncreas captado nos EUA e utilizados para transplante²⁵(C).

Há semelhança de resultados clínicos em TP quando comparados doadores adultos e pediátricos, recomendando-se a alocação preferencial para receptores de baixo peso^{19,26,27}(B). Além disso, há evidência de sobrevida superior do enxerto pancreático com a utilização de doadores pediátricos^{19,27}(B).

ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

A seleção macroscópica é o principal parâmetro na aceitação do pâncreas^{2,7,8}(B). Pâncreas de consistência endurecida, com edema ou infiltração gordurosa excessiva, ou lesão traumática podem incorrer em maior perda técnica.

Variantes arteriais em TP são muito comuns e já se demonstrou que apenas excepcionalmente contraíndicam a utilização do pâncreas para transplante e não interferem na utilização de fígado e pâncreas simultaneamente quando presentes²⁸(C).

DOADORES COM TUMOR

QUAL O RISCO DE TRANSMISSÃO NEOPLÁSICA AO RECEPTOR?

As neoplasias de pele, com exceção do melanoma, e o carcinoma “*in situ*” do colo uterino não apresentam risco de transmissão ao receptor, podendo ser utilizados com segurança²⁹(B).

As neoplasias do sistema nervoso central, apesar de não contraíndicarem o emprego do doador, apresentam potencial de transmissão. Alguns estudos não demonstraram casos de transmissão aos receptores, com índices de sobrevida semelhantes ao grupo de transplantados com órgãos de doadores sem neoplasia²⁹(B). Todavia, doadores com antecedentes de craniotomia, radioterapia, derivação ventrículo-peritoneal ou neoplasias com baixo grau de diferenciação podem apresentar disseminação hematogênica com risco de transmissão³⁰(B).

A presença das demais neoplasias com intervalo livre de doença inferior a cinco anos é considerada como de alto risco para transmissão. Período entre cinco a dez anos livre de doença apresenta baixo risco, com relatos esporádicos de ocorrência de neoplasia no receptor²⁹(B).

COMO OTIMIZAR A ESCOLHA DO DOADOR LÍMITROFE PARA O “MELHOR” RECEPTOR: ANÁLISE MÉDICA VERSUS ANÁLISE ÉTICA

A SOBREVIDA DO PACIENTE COM A UTILIZAÇÃO DOS DOADORES LÍMITROFES É SUPERIOR A DOS PACIENTES EM LISTA DE ESPERA?

A sobrevida em quatro anos de pacientes em lista de espera para transplante de pâncreas e rim é de 58%³(B), enquanto a sobrevida de pacientes submetidos a transplante com órgãos de doadores limítrofes é cerca de 80% em cinco anos^{7,14}(B).

EXISTE DIFERENÇA ENTRE RESULTADOS OBTIDOS COM OS DOADORES LÍMITROFES NAS DIFERENTES MODALIDADES DE TRANSPLANTE PANCREÁTICO?

No TPRS, os resultados obtidos com os DL são próximos aos obtidos com os doadores ideais^{7,9}(B). Porém, nos transplantes de pâncreas

isolados, o uso de doadores “não ideais” traz piores resultados, chegando a apresentar risco aumentado em até oito vezes de perda técnica¹⁰(B).

DEVERIA HAVER UMA POLÍTICA DE ALOCAÇÃO ESPECÍFICA PARA OS DOADORES LIMÍTROFES?

A tendência de menor impacto negativo com o uso dos DL para os transplantes duplos, associada à maior mortalidade dos pacientes diabéticos em diálise, na fila de transplante, sugere que se utilizem preferencialmente esses órgãos para esse grupo de receptores¹⁰(B).

QUAIS SÃO OS DOADORES LIMÍTROFES DE PÂNCREAS?

Impacto na Sobrevida do Enxerto e paciente

À luz da evidência atual, depreende-se que são considerados DL para TP com riscos de impacto negativo na sobrevida do enxerto e paciente, os que apresentarem as variáveis abaixo:

- idade acima de 45 anos, principalmente se associada a causa de morte por evento cerebrovascular;
- peso inferior a 30 kg ou IMC acima de 30;
- alteração macroscópica do órgão.

REFERÊNCIAS

1. Benedetti E, Sileri P. Surgical aspects of pancreas transplantati on. Donor selection and management. In: Gruessner RWG, Sutherland DER, editors. Transplantation of the pancreas. New York:Springer-Verlag;2004. p.111-8.
2. Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999;*67*:284-90.
3. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;*4*: 2018-26.
4. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors: a multivariate analysis. *Transplantation* 2004;*78*:1188-92.
5. Registro Brasileiro de Transplantes. 10 anos edição comemorativa. ABTO;2006. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
6. Perosa M, Genzini T, Gullo Neto S, Caravatto PPP, Dumarco RB, Araújo MR, et al. Transplante de pâncreas com órgãos de doadores limítrofes. *J Bras Transpl* 2002;*5*:8-11.
7. Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, Signori S, Vanadia Bartolo T, Gremmo F, et al. Pancreas transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 2004; *36*:566-8.
8. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999;*31*: 612-3.
9. Stratta RJ, Sundberg AK, Farney AC, Rohr MS, Hartmann EL, Adams PL. Successful simultaneous kidney-pancreas transplantation from extreme donors. *Transplant Proc* 2005;*37*:3535-7.
10. 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*: 433-55.
11. Odorico JS, Heisey DM, Voss BJ, Steiner DS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, et al. Donor factors affecting outcome after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998;*30*:276-7.
12. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AG, Sutherland DE. The impact of donor obesity on outcomes after cadaver pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;*4*:605-10.
13. Tan M, Kandaswamy R, Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC, Humar A. Risk factors and impact of delayed graft function after pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;*4*:758-62.

14. Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, et al. Underutilization of pancreas donors. *Transplantation* 2003; 75:1271-6.
15. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DE. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery* 2000;127:545-51.
16. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation* 2004;77:1186-90.
17. Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, Goggins WC, Murdock P, Pescovitz MD. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution for organ preservation in clinical pancreas transplantation. *Transplantation* 2004;77:1304-6.
18. Douzdjian V, Gugliuzza KG, Fish JC. Multivariate analysis of donor risk factors for pancreas allograft failure after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Surgery* 1995;118:73-81.
19. Fernandez LA, Turgeon NA, Odorico JS, Levenson G, Pirsch JD, Becker BN, et al. Superior long-term results of simultaneous pancreas-kidney transplantation from pediatric donors. *Am J Transplant* 2004;4:2093-101.
20. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1268-70.
21. Guidance on the Microbiological Safety of Human Organs, Tissues and Cells used in Transplantation. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Blood and Tissues for Transplantation. MSBT. August 2000.
22. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68:1107-11.
23. Akalin E, Ames S, Sehgal V, Murphy B, Bromberg JS. Safety of using hepatitis B virus core antibody or surface antigen-positive donors in kidney or pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19:364-6.
24. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 1995;345(8948):484-7.
25. Buggenhout A, Hoang AD, Hut F, Lekeufack JB, Bali MA, De Pauw L. Pediatric en bloc dual kidney-pancreas transplantation into an adult recipient: a simplified technique. Benefits of the en bloc kidney-pancreas transplantation technique

- in pediatric donors. *Am J Transplant* 2004;4:663-5.
26. Van der Werf WJ, Odorico J, D'Alessandro AM, Knechtle S, Becker Y, Collins B, et al. Utilization of pediatric donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:610-1.
27. Rhein T, Metzner R, Uhlmann D, Serr F, Caca K, Weinert D, et al. Pediatric donor organs for pancreas transplantation: an underutilized resource? *Transplant Proc* 2003;35:2145-6.
28. Shaffer D, Lewis WD, Jenkins RL, Monaco AP. Combined liver and whole pancreas procurement in donors with a replaced right hepatic artery. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:204-7.
29. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000;70:1747-51.
30. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, et al. Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 2003;76:340-3.

