

PRÉ-CONDICIONAMENTO FARMACOLÓGICO DURANTE CIRURGIA DE CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS PODE MELHORAR A VIABILIDADE DOS ENXERTOS?

Pharmacological pre-conditioning during organ extraction surgery can improve the graft feasibility?

Cláudia Regina Fernandes

RESUMO

O Brasil dispõe do maior serviço público de transplantes do mundo, porém, questiona-se sobre a qualidade dos órgãos captados, especialmente em virtude de deficiências nos processos de manutenção do doador em morte encefálica, repercutindo na função dos enxertos. O processo de morte encefálica cursa com alterações hemodinâmicas, endócrino-metabólicas, síndrome isquemia-reperusão e resposta inflamatória que têm implicação direta na função dos enxertos transplantados. Os anestésicos inalatórios halogenados (isoflurano, sevoflurano) possuem propriedades não anestésicas que resultam em resposta adaptativa endógena a insultos isquêmicos. Sugere-se que haja indicação potencial para administração de anestésicos halogenados no doador em morte encefálica durante a cirurgia de captação de órgãos, implicando em provável melhora da função dos órgãos pós-transplante e diminuição da rejeição aguda no receptor.

Descritores: Transplante; Seleção do Doador; Rejeição de Enxerto; Anestesia

Instituição:

Unidade de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza - HGF,
Fortaleza/CE - Brasil

Correspondência:

Cláudia Regina Fernandes
Rua Marcelino Lopes, 4520, casa 9, CEP 60833-075, Fortaleza, Ceará
E-mail: clauregifer@gmail.com
Tel.: (85) 3472-7493

Recebido em: 06.10.2011

Aceito em: 13.12.2011

O Brasil possui o maior serviço público de transplantes do mundo, porém, como em outros países, a demanda por órgãos supera a disponibilidade. O país está avançando em doadores efetivos;¹ contudo, questiona-se sobre a qualidade dos órgãos captados, especialmente em virtude de deficiências na manutenção de doadores em morte encefálica, o que é demonstrado indiretamente pela função retardada ou disfunção dos enxertos em diferentes regiões do país.²⁻⁴

Poucos são os estados do Brasil onde a manutenção do doador de órgãos em morte encefálica é realizada predominantemente em Unidade de Terapia Intensiva. Na realidade, a maioria encontra-se em setores de Pronto Socorro ou Emergências Médicas adaptados para pacientes críticos sem adequada manutenção, implicando algumas vezes em desfechos pouco positivos nos receptores.

Sabe-se que o processo de morte encefálica cursa com uma série de manifestações endócrino-metabólicas e hemodinâmicas, que vão desde tempestade autonômica até vasoplegia, manifestando-se por quadro de instabilidade hemodinâmica evoluindo para processos relacionados à síndrome isquemia-reperusão e resposta inflamatória sistêmica que tem implicação direta na função dos enxertos transplantados.⁵

As Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos determinam como função da equipe de anestesia: promover o controle das condições clínicas hemodinâmicas e de relaxamento muscular do doador,⁶ contudo, durante a cirurgia de captação de órgãos no paciente em morte encefálica, devido à permanência de reflexos simples simpáticos medulares no decorrer da incisão cirúrgica e manipulação dos órgãos intracavitários ocorre liberação de noradrenalina e adrenalina, resultando em aumento da resistência vascular sistêmica, pressão arterial e frequência cardíaca,⁷ levando à isquemia adicional dos órgãos sólidos antes de serem perfundidos com soluções de preservação para posteriormente serem captados.

O fenômeno denominado pré-condicionamento teve sua primeira descrição em 1986 e foi relacionado ao coração. Foi definido como um poderoso efeito cardioprotetor representado por uma breve resposta adaptativa celular a episódios subletais de isquemia, levando à pronunciada proteção a episódio de isquemia subsequente.⁸

Posteriormente, observou-se que anestésicos inalatórios exercem efeitos intracelulares semelhantes, fenômeno denominado pré-condicionamento farmacológico. Essas propriedades não-anestésicas dos agentes inalatórios estão sendo estudadas há duas décadas. Como no pré-condicionamento isquêmico, seu mecanismo não é completamente compreendido; envolve óxido nítrico, cálcio, expressão gênica, proteínas sinalizadoras e moduladores de membrana celular, intracelular e mitocondrial, resultando em resposta adaptativa endógena a insultos isquêmicos⁹ bem documentados in vivo em órgãos sólidos: coração, fígado e rim.^{10,11}

As ações não-anestésicas dos inalatórios resultam em: depleção da resposta adrenérgica nociceptiva, acarretando em diminuição da liberação de catecolaminas na circulação, incorrendo em redução

da isquemia e diminuição da intensidade da síndrome isquemia-reperusão associadas à supressão dos efeitos relacionados ao TNF- α e outras citocinas inflamatórias, protegendo contra apoptose de células endoteliais,¹² contra injúria de isquemia-reperusão intestinal¹³ reduzindo a adesividade dos leucócitos e plaquetas após isquemia-reperusão mediante proteção do glicocalix endotelial. Por essas razões, a autora Laurie J. Elkins sugere que há indicação potencial para administração de anestésicos halogenados (isoflurano ou sevoflurano) no doador em morte encefálica durante a cirurgia de captação de órgãos, implicando em provável melhora da função dos órgãos pós-transplante e diminuição da rejeição aguda no receptor.

Observando a suposta deficiência na manutenção dos doadores no Brasil que resulta em repercussões no receptor, talvez fosse interessante recomendar o uso do agente halogenado isoflurano em concentração de 1,5% iniciando 20 minutos antes da incisão na cirurgia de captação de órgãos para transplantes, não com o intuito de anestésiar o doador, pois esse já está morto, mas com o objetivo de promover o pré-condicionamento farmacológico. Esse simples ato poderia contribuir para melhorar a viabilidade dos enxertos. Estudos clínicos são necessários para comprovar essa hipótese.

Entende-se que são necessárias modificações no cenário atual para melhorar o perfil do doador de órgãos, que envolvam todo o Sistema de Saúde, em etapas que transitam desde o atendimento pré-hospitalar, passando pelas Emergências e Unidades de Terapia Intensiva, envolvendo em todo esse processo educação em saúde e formação de recursos humanos qualificados, que provavelmente resultaria na adequada manutenção do doador de órgãos para transplantes e melhora no perfil do doador, sendo a administração de halogenados no intraoperatório, apenas uma parcela de todos os cuidados, mas que pode determinar alguma melhoria no desfecho dos receptores.

ABSTRACT

Brazil has the biggest public service of transplantation in the world; however, the quality of organ attained is uncertain, especially due to deficiencies in providing care to the brain-dead organ donor with impact on the graft's function. The brain-dead process causes hemodynamic changes, endocrine-metabolic syndrome, ischemia-reperfusion injury and inflammatory response that also have impact on the transplanted graft's function. Volatile halogenated anesthetics (isoflurane, sevoflurane) have other than anesthetic properties resulting in endogenous adaptive response to ischemic injuries. It is suggested to administrate halogenated anesthetics to brain-dead organ donor in the organ extraction surgery probably resulting in improvement to the post-transplantation organ function and decrease in the acute rejection.

Keywords: Transplantation; Donor Selection; Graft Rejection; Anesthesia

REFERÊNCIAS:

1. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XVI-Janeiro/Dezembro 2010. Disponível em http://www.abto.org.br/abto02/portugues/populacao/rbt/anoXVI_n4_completo/index.aspx
 2. Oliveira CMC, Feitosa ARX, Castelo N, Andrade EF, Almeida ERB, Fernandes PFCBC et al. Perfil do doador falecido na cidade de Fortaleza-Ceará. Anais do XXII Congresso Brasileiro de Transplantes, 2011, out 01-04; Belém, Brasil [resumo]. AO47.
 3. Sabat BD, Santos CA, Figueiredo OJ, Miranda GM, Silvestre DWA, Amaral DEO et al. Associação do tempo de morte encefálica do doador de múltiplos órgãos, com a função inicial do enxerto hepático. Anais do XXII Congresso Brasileiro de Transplantes, 2011, out 01-04; Belém, Brasil [resumo]. AO47.
 4. Repizo LP, Marques IDB, Sato VAH, Caires RA, Carmo LPF, Machado D et al. As características do doador de múltiplos órgãos, incidência e duração da função retardada do enxerto. Anais do XXII Congresso Brasileiro de Transplantes, 2011, out 01-04; Belém, Brasil [resumo]. AO106
 5. Hoeger S, Bergstraesser C, Selhorst J, et al. Modulation of Brain Dead Induced Inflammation by Vagus Nerve Stimulation. *Am J Transplant*. 2010;10:477-89.
 6. Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. São Paulo: ABTO - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; 2009. P.45.
 7. Fitzgerald RD, Hieber C, Schweitzer E, Luo A, Oczenski W, Lackner FX. Intraoperative catecholamine release in brain-dead organ donors is not suppressed by administration of fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:952-6.
 8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36
 9. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Frädorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108:199-207.
 10. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:502-11
 11. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhon M, et al. A Randomized Controlled Trial on Pharmacological Preconditioning in Liver Surgery Using a Volatile Anesthetic. *Ann Surg* 2008;248:909-18
 12. Chappell D, Heindl B, Jacob M, Annecke T, Chen C, Rehm M, Conzen P, Becker BF. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2011;115:483-91.
 13. Elkins LJ. Inhalational Anesthesia for Organ Procurement: Potential Indications for Administering Inhalational Anesthesia in the Brain-Dead Organ Donor. *AANA Journal*, 2010;78:293-9.
-