

ANÁLISE DAS REOPERAÇÕES E DE SEU IMPACTO NOS RESULTADOS DOS TRANSPLANTES DE PÂNCREAS

Analysis on reoperations and impact on the pancreas transplantation results

Tercio Genzini, Fabio Crescentini, Arie Carneiro, Erika Bevilaqua Rangel, Irina Antunes, Hebert Sakuma, Patrick Salomão Scomparin, Felipe Yamauti Ferreira, Marcelo Perosa de Miranda

RESUMO

Introdução: Diversos fatores, incluindo avanços da técnica cirúrgica e a imunossupressão, entre outros, têm trazido significativa melhora nos resultados da sobrevivência do enxerto e dos pacientes submetidos a Transplante de Pâncreas (TP). No entanto, um terço desses pacientes é submetido a reoperações (ReOps). **Objetivos:** Avaliar a distribuição das ReOps nas categorias de TP, no período pós-operatório (precoce ou tardio) e analisar o impacto das mesmas na sobrevida de pacientes e enxertos. **Métodos:** Estudo unicêntrico, retrospectivo realizado através da coleta de dados do prontuário de 182 pacientes submetidos ao TP de janeiro de 2000 a dezembro de 2007. **Resultados:** 88 reoperações foram realizadas em 73 pacientes, sendo 47 precoces e 41 tardias. O grupo TPRS apresentou maior incidência de ReOp precoce em relação aos demais grupos. O grupo submetido à ReOp precoce apresentou menor sobrevida (87,2%) quando comparado ao grupo não reoperado e semelhante ao grupo submetido à ReOp tardia (97,5%). Em relação à sobrevida em um ano do enxerto pancreático, verificamos que o grupo ReOp precoce foi inferior quando comparado ao grupo ReOp tardia e ambos apresentaram resultados significativamente piores em relação ao grupo sem ReOp. **Conclusão:** ReOps após o TP estão diretamente relacionadas ao sucesso do procedimento. Quando realizadas nos três primeiros meses após TP, determinaram impacto negativo na sobrevida em um ano de paciente e enxerto.

Descritores: Diabetes Mellitus tipo 1, Transplante, Transplante de Pâncreas, Rejeição, Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

O transplante de pâncreas consolidou-se como principal tratamento de diabéticos tipo I em situações associadas a quadros de hiperlabilidade, insuficiência renal crônica, transplante renal prévio e incapacidade física ou psíquica de tratar o diabetes¹⁻³

Diversos fatores, incluindo avanços da técnica cirúrgica, imunossupressão, técnicas de preservação do órgão, métodos de diagnóstico, tratamento das rejeições e manuseio das complicações pós-transplante têm trazido significativa melhora nos resultados da sobrevivência de enxertos e pacientes submetidos a Transplante de Pâncreas (TP).^{1,4} No entanto, as complicações cirúrgicas (sangramentos, infecções intra-abdominais) permanecem frequentes e levam um terço desses pacientes a reoperações que parecem ter impacto direto no prognóstico e nos custos do procedimento.^{5,6}

Neste estudo, avaliamos a distribuição de reoperações (ReOp) precoces e tardias nas diferentes categorias de TP e seu impacto na sobrevivência do enxerto pancreático e do paciente em transplantes realizados consecutivamente numa única instituição pelo grupo HEPATO.

OBJETIVO

Avaliar a distribuição das reoperações nas categorias de TP no período pós-operatório (precoce ou tardio) e o impacto das mesmas na sobrevida de pacientes e enxerto.

Instituição:

HEPATO – Hepatologia e Transplantes de Órgãos – São Paulo / SP – Brasil

Correspondência:

Dr. Tercio Genzini

Rua Maestro Cardim, 769 – Bl.V – S/39 – Bela Vista – São Paulo / SP – CEP: 01323-000 – Brasil

Tel.: (11) 3505 5274 / 3505 5275.

E-mail: t.genzini@hepato.com.br

Recebido em: 01.03.2009

Aceito em: 30.03.2009

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo unicêntrico, retrospectivo, realizado através da análise e coleta de dados do prontuário de 182 pacientes submetidos à TP de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

Foram excluídos do estudo 11 pacientes nos quais a primeira reoperação foi transplantectomia de pâncreas, houve óbito precoce (<3 meses) sem reoperações ou tratava-se de retransplantes de pâncreas.

A exclusão de óbitos precoces sem reoperação visou uniformizar a amostra, para que o efeito das reoperações fosse o principal fator analisado. Transplantectomias e retransplantes também alterariam a análise do impacto das reoperações e foram excluídos. Dos onze pacientes excluídos, três eram óbitos, dois eram retransplantes e seis eram transplantectomias.

Foram analisados então 171 pacientes submetidos ao TP sendo 108 (63%) Transplante de Pâncreas e Rim Simultâneo (TPRS), 29 (17%) Transplante de Pâncreas Após Rim (TPAR) e 34 (20%) Transplante de Pâncreas Isolado (TPI). Os dados técnicos relevantes em cada categoria estão apresentados na Tabela 1.

Consideramos ReOps precoces aquelas realizadas nos primeiros três meses após o TP e tardias as realizadas após o terceiro mês. Para análise comparativa, distribuímos os pacientes nos seguintes grupos: ReOp precoce, ReOp tardia, ReOp tardia isolada, ReOp precoce e/ou tardia e sem ReOp, conforme a Figura 1.

Foi analisado o impacto das ReOp precoces na sobrevivência do paciente e do enxerto, assim como fatores técnicos relacionados à maior incidência de ReOp.

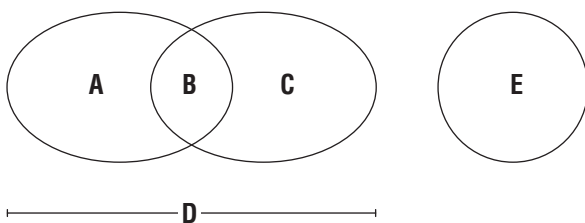
A análise estatística foi realizada com teste T Student e CHI-quadrado considerando-se significantes os valores “p” menores que 0,05.

Tabela 1. Dados demográficos e técnicos por modalidades de transplante de pâncreas.

Dados demográficos e técnicos	Modalidades de TP			P
	TPRS (n=108)	TPAR (n=29)	TPI (n=34)	
Média de Idade do doador (anos) ± DP	29.57±10.63	24.66±9.2	25.09±10.67	>0,05
Idade do receptor (anos) ± DP	35.14±8.35	33.82±7.18	32.45±8.14	>0,05
Tempo de isquemia (horas)	13.22	14.4	15.5	>0,05
Drengem enterica (%)	67.50%	3.40%	11.70%	<0,05

TP: transplante de pâncreas; TPRS: Transplante de Pâncreas e Rim Simultâneos; TPAR: Transplante de Pâncreas Após Rim; TPI: Transplante de Pâncreas Isolado; DP: Desvio Padrão

Figura 1. Distribuição dos pacientes segundo o período da ReOp.



A: ReOp precoce; B: ReOp tardia; C: ReOp tardia isolada, sem ReOp precoce; D: reOp precoce e/ou tardia; E: Sem ReOp.

RESULTADOS

88 reoperações foram realizadas em 73 pacientes, 47 precoces e 41 tardias. O grupo TPRS apresentou maior incidência de ReOps precoces em relação aos demais grupos, sendo estatisticamente significativo quando comparado ao grupo TPI. A incidência de ReOp tardia foi semelhante nas três categorias (Tabela 2).

A incidência de ReOps precoces foi semelhante nos grupos de derivação vesical (DV), 27 casos (29%) e entérica (DE), 25 casos (32%) ($p>0,05$). As ReOps tardias foram frequentes nos TP com DV 26 (28%) casos versus 10 (12,8%) dos casos de DE ($p<0,05$), das quais 50% das ReOps tardias foram conversão entérica por complicações metabólicas, infecciosas ou urológicas. No grupo de DV a incidência de ReOps precoces ($n=27$, 29%) e tardias ($n=26$, 28%) foi semelhante ($p>0,05$), enquanto que no grupo de DE houve mais ReOp precoces, 25 casos (32%) versus 10 casos (12,8%) de ReOp tardia ($p<0,05$), representadas principalmente por suboclusões intestinais.

As sobrevidas em um ano dos pacientes e enxertos pancreáticos dos 171 pacientes submetidos ao TP foram de 95,95% e 81,28%, respectivamente.

Houve tendência a maior sobrevida em um ano de pacientes no grupo não reoperados (99%) versus reoperados (91,8%) ($p=0,085$).

Quando analisados separadamente em relação ao período da ReOp, observamos menor sobrevida em um ano dos pacientes no grupo ReOp precoce (87,2%) ($p<0,05$) e sobrevida semelhante no grupo de ReOp tardia (97,5%) ($p>0,05$), comparados ao grupo não reoperado (99%).

Em relação à sobrevida em um ano do enxerto pancreático, verificamos que o grupo ReOp precoce apresentou resultado inferior ao grupo ReOp tardia e ambos apresentaram resultados significativamente piores ao grupo sem ReOp ($p<0,05$) (Tabela 3).

Análise dos TPRS (N=108)

45% dos casos apresentaram ReOp precoce e/ou tardia. As sobrevidas em um ano do paciente e enxerto pancreático dessa categoria foram, respectivamente, 94,5% e 82,4%.

Na análise de sobrevida dos pacientes em um ano, verificamos que a ocorrência de ReOps levou a resultados piores em relação ao grupo sem ReOp ($p<0,05$). Novamente, o grupo ReOp precoce apresentou sobrevida significativamente menor quando comparada aos grupos ReOp tardia ou sem ReOp ($p<0,05$), não havendo diferença quando comparamos o grupo ReOp tardia com o grupo sem ReOp ($p>0,05$).

Tabela 2. Número de Pacientes Submetidos a Reoperações por categoria de transplante de pâncreas

Tipo de ReOp	Modalidades de TP			p
	TPRS (n=108)	TPAR (n=29)	TPI (n=34)	
A. ReOp Precoce	37 (34.25%)	5 (17.25%)	5 (14.7%)	<0,05
B. ReOp Tardia	24 (22.2%)	8 (27.6%)	9 (26%)	>0,05
C. ReOp Tardia Isolada*	12 (11.1%)	6 (20.7%)	8 (23.5%)	>0,05
D. ReOp precoce e/ou Tardia	49 (45%)	11 (37%)	13 (38%)	>0,05

*ReOp Tardia Isolada – pacientes sem ReOp precoce. ReOp: Reoperação; TP: Transplante de pâncreas; TPRS: Transplante de Pâncreas e Rim Simultâneos; TPAR: Transplante de Pâncreas Após Rim; TPI: Transplante de Pâncreas Isolado

Tabela 3. Sobrevivência do paciente e do pâncreas em um ano após o transplante de pâncreas.

Tipo de ReOp	Sobrevivência em um ano		
	N	Paciente	Enxerto
A. ReOp precoce	47	41(87,2%)	22(46,8%)
B. ReOp tardia	41	40(97,5%)	32(78,0%)
C. ReOp tardia isolada	26	26(100%)	25(96,1%)
D. Precoce e/ou tardia	73	67(91,8%)	47(64,4%)
E. Sem ReOp	98	97(99,0%)	92(93,8%)
F. Total	171	164(95,9%)	139(81,3%)

Paciente: AxB, AxC, AxD, AxF, BxC, BxD, BxE, BxF, CxD, CxF, CxF, Dx, ExF (p>0,05); AxE (p<0,05); Dx (p=0,085)

Pâncreas: BxD, BxF, CxE e CxF (p>0,05); AxB, AxC, AxD, AxF, BxE, CxD, Dx, ExF e ExF (p<0,05); AxD (p=0,079); BxC (p=0,0,97)

ReOp: Reoperação

Em relação à sobrevida do enxerto em um ano, observamos que o grupo sem ReOp apresentou resultados significativamente superiores aos grupos de ReOp tardia, precoce e precoce e/ou tardia, sendo semelhante ao grupo ReOp tardia isolada (p<0,05) (Tabela 4). Os grupos de ReOp precoce apresentaram resultados estatisticamente piores que os demais (p<0,05), (Tabela 4).

Análise do TPAR (N=29)

37% foram submetidos à ReOp e a sobrevida em um ano do paciente e do enxerto foram respectivamente, 100% e 89,6%.

A sobrevida do paciente em um ano foi semelhante entre os grupos. Os pacientes submetidos à ReOp precoce apresentaram sobrevida do enxerto em um ano significativamente menor do que o grupo sem ReOp (p<0,05) (Tabela 4).

Análise do TPI (N=34)

38% foram reoperados e a sobrevida de paciente e enxerto em um ano foram, respectivamente 97% e 70,6%. Não houve diferença estatística entre grupos na sobrevida do paciente em um ano. A sobrevida do enxerto pancreático em um ano foi significativamente menor no grupo de ReOp precoce que nos demais grupos (p<0,05). Todos os pacientes submetidos a re-laparotomia precoce apresentaram perda do enxerto no primeiro ano (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O transplante de pâncreas representa uma opção para tratamento de pacientes portadores de DM previamente selecionados por critérios clínicos que os classifiquem como hiperlábeis, urêmicos ou pós-transplantados renais. A decisão pela sua realização deve ser cuidadosamente estudada por uma equipe multidisciplinar, levando em consideração os riscos cirúrgicos e da imunossupressão, os benefícios clínicos que o procedimento pode trazer, bem como a melhora da qualidade de vida.^{7,8} Apesar do desenvolvimento dos últimos anos, permanece um desafio técnico-cirúrgico e clínico-imunológico.^{9,4}

Dados recentes do registro internacional de transplantes de pâncreas (IPTR) mostram que as complicações cirúrgicas relacionadas a perdas técnicas permanecem com cifras relevantes em torno de 5 a 15% dos casos, de acordo com a técnica e a modalidade empregadas.¹⁰

Estudo realizado por Troppmann et al⁵, Mineapolis-EUA, analisou 441 TP com drenagem vesical (54%-TPRS, 22%-TPAR e 37%-TPI). Foi necessária a realização de re-laparotomia em 32% dos casos e o grupo TPRS foi o que apresentou maior índice de reoperações, realizadas em 54% dos casos. Em nosso estudo, excluindo-se transplantectomias e re-transplantes, 42% dos pacientes foram submetidos a re-laparotomia, dos quais 67% eram TPRS. Essa

Tabela 4. Sobrevivência do paciente e do pâncreas em um ano após reoperações em cada categoria de Transplante de Pâncreas.

Tipo de ReOp	TPRS			TPAR			TPI		
	n	paciente	Enxerto	n	Paciente	enxerto	N	Paciente	Enxerto
A. ReOp precoce	37	31(83,8%)	20(54%)	5	5(100%)	2(40%)	5	5(100%)	0(0%)
B. ReOp tardia	24	23(95,8%)	19(79,1%)	8	8(100%)	6(75%)	9	9(100%)	7(77,7%)
C. ReOp tardia isolada	12	12(100%)	12(100%)	6	6(100%)	6(100%)	8	8(100%)	7(100%)
D. Precoce e/ou tardia	49	43(87,7%)	32(65,3%)	11	11(100%)	8(72,7%)	13	13(100%)	7(53,8%)
E. Sem ReOp	59	59(100%)	57(96,6%)	18	18(100%)	18(100%)	21	20(95,2%)	17(80,97%)
F. Total	108	102(94,5%)	89(82,4%)	29	29(100%)	26(89,6%)	34	33(97,0%)	24(70,59%)
TPRS	Paciente: AxE, AxF e Dx (p<0,05); AxB, AxC, AxD, BxC, BxD, BxE, BxF, CxD, CxE, CxF, Dx, ExF (p>0,05) Pâncreas: AxC, AxE, AxF, BxE, CxD, Dx, Dx e ExF (p<0,05); AxD, BxC, BxD, BxF, CxE, CxF (p>0,05); AxB (p=0,085)								
TPAR	Paciente: AxB, AxC, AxD, AxE, AxF, BxC, BxD, BxE, BxF, CxD, CxE, CxF, Dx, Dx e ExF (p>0,05) Pâncreas: AxB, AxC, AxD, BxC, BxD, BxE, BxF, CxD, CxE, CxF, Dx, Dx e ExF (p>0,05); AxE e AxF (p<0,05)								
TPI	Paciente: AxB, AxC, AxD, AxE, AxF, BxC, BxD, BxE, BxF, CxD, CxE, CxF, Dx, Dx e ExF (p>0,005) Pâncreas: AxB, AxC, AxD, AxE e AxF (p<0,05); BxC, BxD, BxE, BxF, CxE, CxF, Dx, Dx e ExF (p>0,05); CxD (p=0,08)								

TPRS: Transplante de pâncreas e rins simultâneos; TPAR: Transplante de pâncreas após rim; TPI, Transplante de pâncreas isolado
ReOp: Reoperação

categoria apresentou incidência significativamente maior de ReOp precoce que o grupo TPI e semelhante ao TPAR. A ReOp tardia foi semelhante nas três categorias. Tais dados parecem refletir as conseqüências de realizar-se um procedimento maior em uma população mais grave, representada pelos pacientes em hemodiálise com quadros geralmente avançados de comprometimento nutricional e imunológico.

Ainda no estudo de Troppmann⁵, 80% dos pacientes que foram submetidos a reoperações precoces tiveram perda do enxerto pancreático versus 41% de perda nos não reoperados precocemente ($p < 0,0001$). O mesmo ocorreu na análise da sobrevivência do paciente, que mostrou diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$)⁵. Nosso estudo confirma o impacto negativo da reoperação precoce, uma vez que 53,2% dos nossos pacientes submetidos à ReOp precoce evoluíram com perda do enxerto comparados a 6,2% no grupo não ReOp.

Humar et al⁹ analisaram a redução do risco cirúrgico no TP em um período de 12 anos (1985 a 1997), observando que a taxa de re-laparotomia caiu de 32,4% para 18,8% nos últimos seis anos e foi acompanhada por aumento no índice sobrevivência do enxerto pancreático. A comparação da sobrevida do paciente não mostrou diferença estatística nos dois grupos. O mesmo autor, em publicação do mesmo grupo, mostrou que são mais propensos a complicações cirúrgicas os transplantes duplos com drenagem entérica, isquemia elevada, com pâncreas de doadores com doenças cerebrovasculares e hipertensão.¹¹

Sutherland et al¹² estudaram 937 casos realizados no período de 1994 e 2003, observando que em 13,1% dos casos houve perda do enxerto pancreático por causa técnica (trombose, infecções, fístulas). O índice de perda técnica foi maior no grupo submetido ao TPRS (15,3% quando comparado com o TPAR (12,2%) ou TPI (11,4%), não apresentando diferença significativa. Trombose

do enxerto representou 52% de todas as causas técnicas. Outras causas foram infecção (18,7%), pancreatite (20,3%), fístulas (6,5%) e sangramento. Análise multifatorial detectou alguns fatores que representaram significativos fatores de risco para perda técnica, entre eles: peso do doador ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) (risco relativo [RR]=2.42, $p=0,0003$), tempo de preservação $> 24 \text{ hr}$ (1.87, $P=0.04$), *causa mortis* do doador diferente de trauma (RR=1.58, $P=0.04$), drenagem entérica versus drenagem vesical (1.68, $P=0.06$) e IMC do receptor $> 30 \text{ kg/m}^2$ (1.66, $P=0.06$).¹³

Nenhum desses fatores parece apresentar maior influência nos resultados do TP que a ocorrência de ReOps, principalmente as precoces. Nosso estudo demonstra que ReOp precoces exercem influência negativa nos resultados tardios do TP, devendo haver causa multifatorial para sua ocorrência, incluindo cirurgias de maior porte nos TPRS em pacientes mais graves com alterações imunológicas, que podem levar a complicações cirúrgicas, como coleções intraperitoniais infectadas, indicação mais freqüente de re-laparotomia.

Além disso, os pacientes reoperados precocemente muitas vezes têm sua imunossupressão modificada, algumas vezes suspensa, e as conseqüências dessa atitude, motivada por diferentes causas, trazem impacto negativo tanto na sobrevida do paciente como do enxerto, sendo em nossa casuística o grupo TPRS mais afetado.

CONCLUSÃO

As ReOps após TP estão diretamente relacionadas com o sucesso do procedimento. Quando realizadas nos primeiros três meses após TP, determinam impacto negativo na sobrevida do paciente e enxerto em um ano, especialmente em casos submetidos ao TPRS, fato não verificado em pacientes submetidos a ReOps tardias. A ocorrência de ReOps precoces piorou a sobrevida do enxerto pancreático nas três categorias de TP.

ABSTRACT

Many factors which include advancements in the surgery techniques and immunosuppression have been brought significant improvement on the results of the graft and patient survival submitted to pancreatic transplants. However, a third part of these patients is submitted to reoperations (ReOps). **Purposes:** To assess the distribution of ReOps among the PT categories in the post-operative period (premature or late) and to analyze the impact of these operations on the patient and graft survival. **Methods:** Unicentric, retrospective study carried out through the data collection from charts of 182 patients submitted to PT from January of 2000 until December of 2007. **Results:** 88 reoperations were performed in 73 patients, being 43 premature operations, and 41 late operations. PTRS group presented higher incidence of premature ReOps related to other groups. The group submitted to premature ReOp presented lower survival rate (87.2%) when compared to the non-operated group, and a similar survival rate (97.5%) when compared to the group submitted to late ReOp. Related to the pancreatic grafting survival after one year, it was verified that the premature ReOp group had a lower survival rate compared to the late ReOp group, both presenting significantly worse results than the group with no ReOp. **Conclusion:** Post-PT ReOps has a direct relationship towards a successful procedure. When performed in the first 3 months after PT, they determined a negative impact on the survival of patient and graft.

Keywords: Diabetes Mellitus type 1, Transplantation, Pancreas Transplantation, Rejection, Immunosuppression.

REFERÊNCIAS

1. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 2004;25(6):919-46.

2. Duffas JP. [Pancreatic transplantation: 1. Indications and results]. *J Chir (Paris)* 2004;141(3):142-9.

3. American Diabetes Association 2007 [2 telas]. Disponível em <http://diabetes.org/type-1-diabetes/pancreas-transplants.jsp>. Acessado em Maio 15, 2007.

4. Dawahra M, Petruzzo P, Lefrançois N, Dubernard JM, Martin X. Evolution of surgical techniques of pancreas transplantation. *Ann. Surg.* 1999 May; 229(5):701-8.
5. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 1998;227(2):255-68.
6. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 2:ii54-62.
7. International Pancreas Transplantation Registry. 2006;[1 tela]. Disponível em URL:http://www.med.umn.edu/IPTR/annual_reports/2004_annual_report/23_discussion.html. Acessado em Junho 23, 2007.
8. Dubernard JM, Tajra LC, Lefrançois N, Dawahra M, Martin C, Thivolet C, et al. Pancreas transplantation: results and indications. *Diabetes Metab* 1998;24(3):195-9.
9. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000;231(2):269-75.
10. International Pancreas Transplantation Registry. 2006;[3 telas]. Disponível em URL:http://www.med.umn.edu/IPTR/annual_reports/2004_annual_report/4_surv_rates_cat. Acessado em Junho 23, 2007.
11. 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(8):1188-92.
12. 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.
13. Gruessner AC, Sutherland DER. 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.