

## Transplante pulmonar

## Lung transplantation

Fábio Biscegli Jatene<sup>1</sup>, Paulo Manuel Pêgo Fernandes<sup>2</sup>,  
Israel Lopes de Medeiros<sup>3</sup>

Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Medeiros IL. Transplante pulmonar. Rev Med (São Paulo). 2009 jul.-set.;88(3) ed.especial:111-22.

**RESUMO:** Desde o primeiro transplante pulmonar bem sucedido na década de 80, essa se tornou uma terapia bem estabelecida para pacientes com pneumopatia crônica não-neoplásica em estágio terminal. São pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão pulmonar primária em um estágio no qual a terapia clínica não é mais efetiva. Atualmente, são cerca de 150 centros em todo o mundo realizando mais de 2500 transplantes de pulmão todo ano. O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e anestésicas, bem como dos cuidados perioperatórios (terapia intensiva, imunossupressão, profilaxia de infecções) contribuíram para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes transplantados. Nessa revisão, abordaremos os critérios de seleção de doadores e receptores, e as técnicas de preservação pulmonar atualmente utilizadas. Também discutiremos a técnica operatória adotada em nossa instituição para a extração e o implante dos órgãos. Por fim, citaremos as estatísticas mais recentes divulgadas pela International Society of Heart and Lung Transplantation, incluindo todos os transplantes realizados até o primeiro semestre de 2008.

**DESCRITORES:** Transplante de pulmão. Transplante de órgãos. Doadores de tecidos.

<sup>1</sup>. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Diretor do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup>. Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup>. Cirurgião Torácico. Pós-graduando do Programa de Pós-graduação na Área de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Fabio Biscegli Jatene. Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serviço de Cirurgia Torácica. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. 5º andar, Bloco II, sala 7 - CEP 04503-000 – São Paulo – SP. E-mail: fabiojatene@incor.usp.br

## HISTÓRICO

As técnicas utilizadas nos atuais transplantes de órgãos sólidos surgiram com os modelos experimentais de cirurgia vascular realizados por Alexis Carrel na Universidade de Chicago, no início do século passado. Durante esses procedimentos, ele demonstrou a viabilidade de anastomoses arteriais e venosas, usando-as para efetuar transplantes de coração e pulmão ortotópicos em pequenos animais. Na década de 1940, o cirurgião russo Demikhov realizou inúmeros transplantes de pulmão e coração em cães, sem hipotermia ou circulação extracorpórea. O animal com a maior sobrevida morreu após seis dias do transplante cardiopulmonar; apesar disso, esses experimentos demonstraram a viabilidade técnica do transplante<sup>1</sup>.

No início da década de 1950, na França, Henri Metras realizou vários transplantes pulmonares unilaterais em cães, com sobrevida de até 20 dias. Muitas das técnicas cirúrgicas descritas por Metras são usadas atualmente nos transplantes de pulmão. Na década de 1960, o grupo liderado por James Hardy, na Universidade do Mississippi, realizou mais de 400 transplantes de pulmão em cães. Eles mostraram a factibilidade técnica da operação e demonstraram que a rejeição podia ser controlada com o uso de drogas imunossupressoras como azatioprina e metotrexato. Em junho de 1963, Hardy e colaboradores realizaram o primeiro transplante pulmonar em humano. Tratava-se de um paciente de 58 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e carcinoma espinocelular do pulmão esquerdo, estado geral ruim, insuficiência respiratória e comprometimento da função renal. Após o transplante unilateral esquerdo, houve melhora da função pulmonar, mas o paciente faleceu após 18 dias por insuficiência renal progressiva.

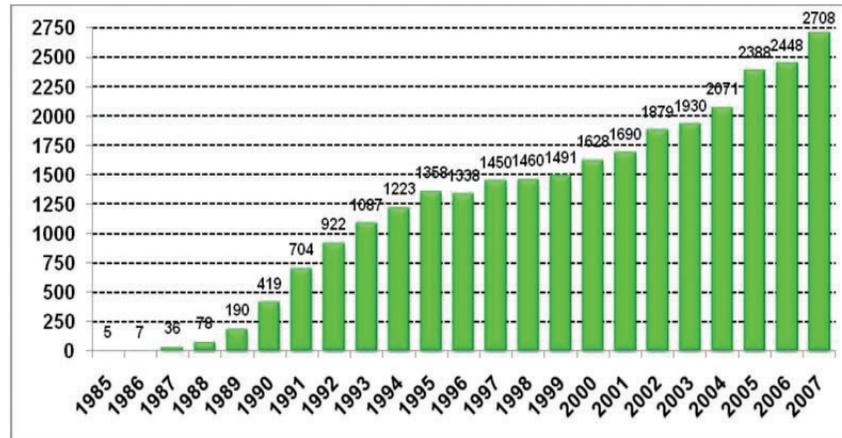
Esse primeiro procedimento estimulou o interesse de outros centros pelo transplante pulmonar. Nos 15 anos seguintes, foram efetuados cerca de 40 transplantes de pulmão. Todos tiveram resultados ruins, com a maioria dos pacientes morrendo nas duas primeiras semanas em consequência de disfunção primária do enxerto, sepse ou rejeição aguda. A causa de óbito mais comum após a segunda semana era a deiscência da anastomose brônquica, considerada um dos principais limitantes ao sucesso da cirurgia nesse período. No início da década de 1980, Lima et al.<sup>(ref)</sup>, em Toronto, demonstraram em estudos com animais que as altas doses de corticóides usadas para imunossupressão nessa época tinham um grande efeito adverso sobre a cicatrização da anastomose brônquica. O mesmo grupo mostrou

que a colocação de um retalho de omento sobre a anastomose aumentava a neoformação vascular na parede brônquica, além de funcionar como uma barreira de contenção no caso de deiscência. Nesse mesmo período, a ciclosporina, uma nova droga com excelentes propriedades imunossupressoras, começou a ser utilizada, eliminando a administração rotineira de altas doses de corticóide no pós-operatório imediato. Estudos do grupo de Toronto mostraram que a ciclosporina não tinha efeitos adversos na cicatrização brônquica.

Em março de 1981, o grupo da Universidade de Stanford realizou o primeiro transplante de coração-pulmão da “era pós-ciclosporina”. A receptora era uma mulher de 45 anos portadora de hipertensão pulmonar primária (HPP) que viveu por mais de 5 anos após o transplante. Estimulado pelos bons resultados de suas pesquisas e pelo sucesso do grupo de Stanford, o grupo de Toronto, liderado pelo Dr. Joel Cooper, realizou o primeiro transplante isolado de pulmão (unilateral) da “era pós-ciclosporina” em novembro de 1983. Tratava-se de um homem de 53 anos portador de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Recebeu alta na sexta semana e viveu por mais 6 anos após o transplante, limitado devido à insuficiência renal causada pela ciclosporina. Não houve complicações da anastomose brônquica.

Em meados da década de 1980, o grupo de Toronto iniciou a aplicação do transplante pulmonar bilateral em bloco, isto é, o paciente é colocado em circulação extracorpórea, e o bloco formado pelos dois pulmões é implantado, sendo feita a anastomose na traquéia. Foram feitos 6 casos de novembro de 1986 a outubro de 1987. Houve uma alta incidência de complicações na anastomose traqueal (estenose, deiscência) levando a uma maior mortalidade. Em 1989, foi introduzida a técnica do transplante pulmonar bilateral sequencial, na qual cada pulmão é sequencialmente implantado usando os princípios técnicos do transplante unilateral. Com essa técnica, houve uma melhor cicatrização de via aérea porque a anastomose era mais distal (brônquio do doador) e por haver uma menor desvascularização das estruturas mediastinais. Além disso, a maioria dos casos podia ser feita sem circulação extracorpórea.

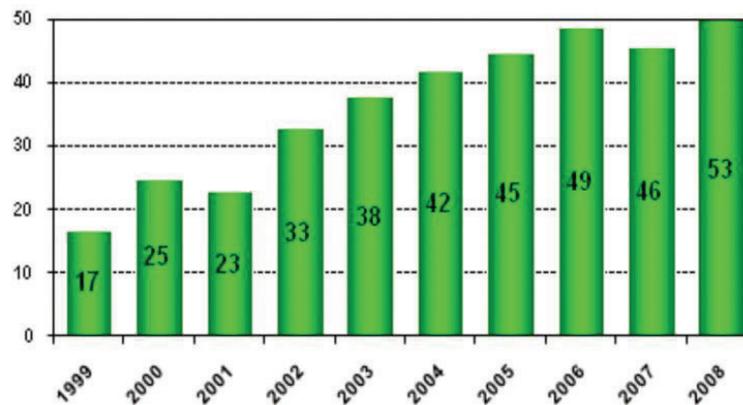
O desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e anestésicas, além de melhores estratégias de preservação pulmonar, tornou o transplante de pulmão uma terapia bem estabelecida para pneumopatias crônicas em estágio terminal. Hoje, o procedimento é realizado em mais de 150 centros em todo o mundo e aumenta progressivamente, passando de 5 casos em 1985, para 1358 casos em 1995 e 2388 casos em 2005 (Figura 1)<sup>2</sup>.



**FIGURA 1.** Número de transplantes realizados por ano em todo o mundo (Fonte: International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT)

No Brasil, os primeiros transplantes pulmonares foram realizados em Porto Alegre (1989)<sup>3</sup> e São Paulo (1990)<sup>4</sup>. Desde então, foram realizados mais

de 400 transplantes. Assim como em outros países, o número de casos aumenta progressivamente (Figura 2).



**FIGURA 2.** Número de transplantes realizados por ano no Brasil (Fonte: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO)

### MODALIDADES DE TRANSPLANTE

Existem atualmente cinco modalidades de transplante pulmonar: unilateral, bilateral em bloco, bilateral sequencial, cardiopulmonar e lobar (inter vivos). A escolha do tipo de transplante a ser realizado depende de fatores ligados ao receptor, como a doença de base e a idade, além de fatores como a disponibilidade de órgãos.

O transplante pulmonar unilateral é indicado para pneumopatias restritivas (p. ex. FPI) e obstrutivas (p. ex. DPOC). Não deve ser realizado em pneumopatias supurativas (p. ex.

fibrose cística), pois o pulmão nativo representa uma fonte de infecção que invariavelmente irá comprometer o enxerto sadio. O transplante bilateral em bloco praticamente foi abandonado devido à alta incidência de complicações da anastomose traqueal associadas a uma maior mortalidade. O transplante pulmonar bilateral sequencial é a modalidade mais praticada atualmente, estando indicada em todas as pneumopatias terminais, sendo obrigatória nas doenças supurativas.

O transplante unilateral traz a possibilidade de dois receptores serem beneficiados por um só doador, o que é muito vantajoso em situações em

que há uma baixa disponibilidade de órgãos e uma longa fila de espera. Para doentes jovens (< 50 anos) portadores de DPOC ou enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina, a preferência é pelo transplante bilateral, devido ao melhor resultado funcional e a maior sobrevida em longo prazo com essa modalidade<sup>5</sup>. O transplante unilateral, pela menor agressão operatória associada, fica reservado aos pacientes portadores de DPOC com mais de 50 anos.

Para a terapia da HPP, a experiência mundial já provou que o transplante unilateral é efetivo na melhora do quadro clínico dos pacientes, inclusive da função cardíaca, que retorna ao normal na maioria dos casos. Entretanto, após o transplante, o enxerto passa a receber praticamente todo o fluxo sanguíneo pulmonar devido à alta resistência vascular do pulmão nativo, o que pode desencadear edema pulmonar e agravar a lesão de isquemia-reperusão. Por essa razão o transplante bilateral tem sido a preferência nos casos de HPP<sup>6</sup>.

O transplante cardiopulmonar é indicado em pacientes com cardiopatia congênita complexa associada à hipertensão pulmonar severa (p. ex. Síndrome de Eisenmenger), bem como em pacientes com HPP ou outra pneumopatia grave com disfunção cardíaca severa e irreversível (*cor pulmonale*)<sup>7</sup>. Ao contrário do que aconteceu com o transplante pulmonar isolado, o número de transplantes cardiopulmonares diminuiu ao longo dos anos, caindo de 240 procedimentos em 1989 para menos de 80 em 2007. Isso se deve ao sucesso do transplante bilateral sequencial, particularmente nos casos de fibrose cística, e ao grande progresso do tratamento farmacológico da HPP.

O transplante lobar intervivos foi introduzido em 1993 por Starnes et al. na Universidade do Sul da Califórnia. Está indicado em adultos de pequeno porte e crianças, nos quais a probabilidade de encontrar doadores de peso e altura compatíveis é muito pequena. Consiste no implante de um lobo inferior direito e um lobo inferior esquerdo retirados de dois doadores vivos (geralmente familiares). Embora Starnes et al. tenham relatado resultados satisfatórios com a técnica (sobrevida de 70% em 1 ano e 45% em 5 anos), poucos centros têm realizado esse procedimento (pouco mais de 250 casos em todo o mundo). A grande limitação é o dilema ético envolvido, ou seja, expor duas pessoas saudáveis aos riscos (inclusive de morte) de uma lobectomia para beneficiar um indivíduo em estado grave. Na série de 128 transplantes publicada pelo grupo de Starnes em 2004, não houve óbitos entre os doadores, mas houve complicações em 19,8%, sendo que 3,2% necessitaram de reoperação<sup>8</sup>.

## SELEÇÃO DO RECEPTOR (INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES)

O transplante pulmonar deve ser considerado em todos os pacientes com doença pulmonar crônica de caráter progressivo, sem resposta satisfatória às opções terapêuticas (clínicas ou cirúrgicas) existentes. As indicações mais comuns podem ser agrupadas em quatro categorias:

- Pneumopatias obstrutivas: DPOC, enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina, bronquiolite obliterante;
- Pneumopatias restritivas: FPI, sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, silicose;
- Pneumopatias supurativas: fibrose cística, bronquiectasias;
- Pneumopatias vasculares: hipertensão pulmonar primária ou secundária.

O grande desafio tem sido reconhecer o momento em que o benefício do transplante para esses pacientes supera os riscos da cirurgia e do tratamento com imunossupressores. Como o tempo de espera na fila do transplante varia de 18 a 24 meses, considera-se que o mais apropriado é encaminhar os pacientes que tenham uma sobrevida esperada de aproximadamente 2 anos. Existem recomendações específicas para cada grupo de doenças com base em fatores considerados preditores de mortalidade (Tabela 1)<sup>9</sup>.

Após considerar se o paciente tem indicação ao transplante pulmonar, é necessário avaliar a existência de condições que, por aumentarem a morbidade e mortalidade do procedimento, são consideradas contra-indicações ao transplante.

As contra-indicações relativas são provenientes da experiência dos vários grupos, que têm demonstrado condições clínicas diversas que tanto podem se agravar devido ao tratamento medicamentoso indispensável no período pós-transplante, quanto podem aumentar a morbidade relativa ao transplante. Nesses casos, a relação risco/benefício precisa ser individualmente considerada. São consideradas como contra-indicações relativas:

- a) Idade. O registro da ISHLT mostra que a idade avançada do receptor é um preditor independente de mortalidade no primeiro ano após o transplante. Assim, o limite de idade é de 65 anos para o transplante unilateral e 60 anos para o bilateral;
- b) Osteoporose. É um problema comum antes e depois do transplante em pacientes com pneumopatia crônica, e tende a se agravar com a corticoterapia. Terapia com cálcio, vitamina D e bifosfonados deve ser instituída precocemente

- para diminuir o risco de fraturas;
- c) Uso de corticóide. Pacientes que usam doses altas de corticóides (Prednisona, > 20 mg/dia) não devem ser submetidos ao transplante pelo risco de complicações com a anastomose brônquica;
- d) Ventilação mecânica. Pacientes que estão em ventilação mecânica têm um maior risco de infecção e óbito após o transplante, devido à colonização por germes resistentes;
- e) Estado nutricional. Todos os candidatos ao transplante têm que passar por avaliação nutricional com o objetivo de manter o peso entre 70 e 130% do peso ideal (IMC entre 18 e 27 Kg/m<sup>2</sup>). Caquexia e obesidade estão relacionadas a uma maior mortalidade pós-transplante;
- f) Coronariopatia. O transplante pode ser indicado desde que a doença seja tratada adequadamente antes do transplante, preferencialmente de forma não cirúrgica;
- g) Alossensibilização. Presença de anticorpos anti-HLA que pode ser induzida por transfusões sanguíneas ou gestações prévias. Pode ser identificada *in vitro* por teste que confronta os linfócitos do receptor com os linfócitos de pessoas da população geral (30 a 40 indivíduos).
- Quando o fenótipo do receptor inclui HLA reativo com um painel positivo acima de 5-10%, torna-se imperiosa a realização de prova cruzada (*crossmatching*) cada vez que surge um potencial doador;
- h) Cirurgia torácica prévia. Procedimentos mais simples como drenagem torácica e biópsia a céu aberto não aumentam o risco cirúrgico do transplante. Entretanto, operações de maior porte como as lobectomias, e aquelas que geram aderências pulmonares como a pleurodese, ou que causam deformidade torácica como a pleurostomia, aumentam a dificuldade de retirada do órgão e acrescem risco. Quando existe necessidade de circulação extracorpórea, o risco de sangramento nessas condições é consideravelmente elevado;
- i) Nível sócio-cultural e avaliação psicológica. Indivíduos psicologicamente perturbados e com distúrbios psiquiátricos, bem como aqueles com baixo nível cultural e sem uma adequada estrutura social e familiar de apoio não devem ser considerados para o transplante uma vez que não serão capazes de aderir às exigências e rigores do pós-operatório;
- j) Dependência de álcool e drogas.

TABELA 1. Indicações de transplante pulmonar por grupo de doenças

Doenças Obstrutivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VEF<sub>1</sub> &lt; 25% do predito, sem resposta a broncodilatador;</li> <li>▪ PaCO<sub>2</sub> &gt; 55 mmHg;</li> <li>▪ Hipertensão pulmonar / <i>cor pulmonale</i>;</li> <li>▪ Rápido declínio da função pulmonar ou exacerbações freqüentes;</li> <li>▪ Dependência de oxigenioterapia</li> </ul>
Doenças Restritivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença sintomática e progressiva;</li> <li>• Expectativa de vida &lt; 2-3 anos;</li> <li>• CVF &lt; 60-70% do predito</li> <li>• DLCO &lt; 50-60% do predito;</li> <li>• Hipoxemia em repouso (pO<sub>2</sub> &lt; 55 mmHg);</li> <li>• Hipertensão pulmonar.</li> </ul>
Doenças Supurativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEF<sub>1</sub> &lt; 30%;</li> <li>• Rápido declínio da função pulmonar (VEF<sub>1</sub>);</li> <li>• Hipoxemia (PaO<sub>2</sub> &lt; 55mmHg);</li> <li>• Hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> &gt; 50mmHg);</li> <li>• Deterioração clínica progressiva (aumento do número de hospitalizações, hemoptise, pneumotórax);</li> <li>• Diabetes mellitus;</li> <li>• Caquexia (IMC &lt; 18 Kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>• Sexo feminino.</li> </ul>
Doenças Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe funcional (NYHA – New York Heart Association) III ou IV;</li> <li>• Índice cardíaco &lt; 2 L/min/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Pressão de átrio direito &gt; 15 mmHg;</li> <li>• Pressão média de artéria pulmonar &gt; 55 mmHg;</li> <li>• Falha da terapia com prostaciclina (&gt; 3 meses).</li> </ul>

São consideradas contra-indicações absolutas ao transplante:

- a) Disfunção severa de outros órgãos como rins, fígado e coração;
- b) Neoplasia maligna nos últimos 5 anos (exceto carcinoma basocelular ou carcinoma de células escamosas de pele);
- c) Infecção por HIV;

- d) Hepatite B (HBsAg positivo) ou hepatite C (com lesão hepática comprovada por biópsia).

### SELEÇÃO DO DOADOR

Para que um doador em morte cerebral seja aceito para o transplante pulmonar, ele deve preencher os critérios apresentados na Tabela 2<sup>10</sup>.

**TABELA 2.** Critérios para seleção do doador ideal

Idade < 55 anos
Tempo de intubação < 2 dias
PaO <sub>2</sub> > 300 mmHg (FiO <sub>2</sub> = 100% e PEEP = 5 cmH <sub>2</sub> O)
Radiografia de tórax normal
Broncoscopia sem sinais de broncoaspiração ou pus
Compatibilidade ABO
Sorologia negativa para hepatite B, hepatite C e HIV
Ausência de antecedente de neoplasias (exceto neoplasias primárias de SNC)
Proporcionalidade entre os pulmões doados e caixa torácica do receptor

A avaliação começa pela história clínica do doador. Idade acima de 55 anos, tempo de intubação orotraqueal superior a 48 horas, uso de drogas ilícitas, tabagismo (> 20 maços-anos), antecedente de pneumopatia (p. ex. asma grave) e/ou neoplasia maligna (exceto tumores primários do sistema nervoso central) são condições que excluem o doador para o transplante pulmonar. A compatibilidade de tamanho entre doador e receptor é fundamental. Isso pode ser avaliado pela medida da circunferência torácica, embora o parâmetro mais adequado seja a medida do volume pulmonar (ou capacidade pulmonar total) estimada com base no sexo e altura do paciente.

Os exames laboratoriais devem incluir sorologias (hepatite B, hepatite C, HIV e CMV) e tipagem sanguínea. A compatibilidade ABO entre doador e receptor é essencial. Entretanto, a compatibilidade HLA não é necessária, uma vez que não existem dados na literatura que sugiram que ela tenha algum impacto na função do enxerto após o transplante ou mesmo na sobrevida do receptor. Além disso, o *crossmatching* é um procedimento demorado, e a sua realização representaria um prolongamento inaceitável do tempo de isquemia.

A gasometria arterial deve mostrar uma PaO<sub>2</sub> acima de 300 mmHg com uma fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>) de 100% e uma pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O. A broncoscopia do doador frequentemente revela pequena quantidade de secreção mucopurulenta, o que por si só não é contra-indicação ao transplante. A

presença de sinais de broncoaspiração ou secreção francamente purulenta, entretanto, exclui o doador.

A inspeção e a palpação do pulmão realizadas no intraoperatório são os passos finais da avaliação. São considerados o aspecto, a coloração e a consistência; a palpação deve buscar possíveis nódulos e outras lesões que podem ter passado despercebidos pela avaliação radiológica.

Atualmente, apenas 15 a 20% dos pulmões disponibilizados para transplante são realmente utilizados. Dados nacionais mostram uma realidade ainda pior: no estado de São Paulo, em 2006, somente 4% dos pulmões doados para transplante foram usados<sup>11</sup>. No mesmo período, a taxa de aproveitamento de fígado e rins foi superior a 90%, segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado. Isso se deve à maior suscetibilidade dos pulmões aos efeitos deletérios da morte cerebral (insuficiência endócrina, instabilidade hemodinâmica, hipotermia, resposta inflamatória) e às complicações da internação em UTI (ventilação mecânica prolongada, pneumonia nosocomial, barotrauma, infusão excessiva de cristalóides).

Devido à baixa disponibilidade de doadores, muitos centros de transplante pulmonar têm flexibilizado os critérios de seleção padronizados, ou seja, aceitando doadores com mais de 55 anos, tabagistas (> 20 maços-anos), tempo de intubação superior a 48 horas, infiltrado pequeno na radiografia de tórax. Vários estudos mostraram que o uso de doadores “marginais” tem resultados semelhantes



ao uso de doadores “ideais”<sup>12</sup>. Entretanto, é preciso cuidado ao usar órgãos “marginais” em receptores de maior risco. Estudos evidenciaram que o uso de pulmões “marginais” em receptores idosos, com hipertensão pulmonar ou com tempo de isquemia prolongado está associado a uma maior mortalidade pós-transplante<sup>13</sup>.

## PRESERVAÇÃO PULMONAR

Apesar dos avanços que o transplante pulmonar teve na última década, a lesão pulmonar induzida pela isquemia e reperfusão ainda representa uma freqüente causa de morbidade e mortalidade no período pós-operatório. Essa condição, conhecida como disfunção primária do enxerto, geralmente ocorre nas primeiras 72 horas e é caracterizada por dano alveolar inespecífico, edema pulmonar e hipoxemia. O espectro clínico varia desde uma leve hipoxemia com alguns infiltrados na radiografia, até um quadro grave de SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) necessitando de ventilação mecânica prolongada e terapia farmacológica específica. Além da morbidade e mortalidade no período pós-operatório precoce, a lesão de isquemia-reperfusão está associada a um maior risco de rejeição aguda, que por sua vez acarreta um maior risco de disfunção tardia do enxerto (síndrome da bronquiolite obliterante)<sup>14</sup>.

O objetivo da preservação pulmonar é reduzir a incidência da lesão de isquemia-reperfusão e prevenir a ocorrência da disfunção primária do enxerto.

Nos primeiros transplantes da década de 1980, os pulmões retirados permaneciam atelectasiados e imersos em salina gelada (hipotermia tópica). Com o passar dos anos, as técnicas de preservação foram aprimoradas, resultando em uma tolerância a maiores tempos de isquemia, o que permite a busca de órgãos em centros mais distantes.

Atualmente, a maioria dos centros faz a perfusão dos pulmões com uma solução gelada através da artéria pulmonar. Durante muito tempo, a solução mais usada foi a Euro-Collins, uma solução de composição intracelular, desenvolvida originalmente para a perfusão renal. Sua alta concentração de potássio tem efeito deletério sobre o endotélio pulmonar, gerando vasoconstrição acentuada. Daí a necessidade da administração concomitante de um vasodilatador como a prostaglandina E1. Hoje em dia, a solução usada na maioria dos centros é a LPD-Glicose (*low potassium dextran*), desenvolvida especificamente para o transplante pulmonar. Vários estudos mostraram a superioridade da LPD-Glicose sobre a Euro-Collins em relação à função pulmonar, mesmo após 12 horas de isquemia. Isso se deve

a sua baixa concentração de potássio, que não compromete a integridade estrutural e funcional das células endoteliais, e à presença de Dextran 40, uma substância de alto peso molecular. Essa, além da alta pressão coloidosmótica que exerce, tem efeito benéfico na microcirculação pulmonar, pois melhora a deformabilidade das hemácias, previne a agregação de hemácias e plaquetas e tem efeito antitrombótico.

Antes de iniciar a perfusão, são realizadas manobras de recrutamento para desfazer atelectasias, possibilitando uma distribuição mais homogênea da solução de preservação. Um volume de 60 ml/Kg da solução a 4°C é infundido pela artéria pulmonar com uma pressão de aproximadamente 15 mmHg. Habitualmente, um litro da mesma solução é infundido retrogradamente pelas veias pulmonares com o objetivo de remover trombos e leucócitos da circulação brônquica. Durante a perfusão, a ventilação pulmonar é mantida com um volume corrente de 10 ml/Kg e PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O. Imediatamente antes da retirada, os pulmões são ventilados com uma pressão máxima de via aérea de 20 cmH<sub>2</sub>O e uma FiO<sub>2</sub> entre 30 e 50%, quando a traquéia é grampeada e seccionada. Os pulmões são, então, armazenados em um estado semi-insuflado em um saco com solução salina gelada e colocados em caixa térmica com gelo. O armazenamento dos pulmões insuflados com oxigênio possibilita a manutenção do metabolismo aeróbico, além de preservar a integridade do surfactante pulmonar e o transporte de íons e fluidos através da membrana alvéolo-capilar.

## TÉCNICA OPERATÓRIA

### Captação

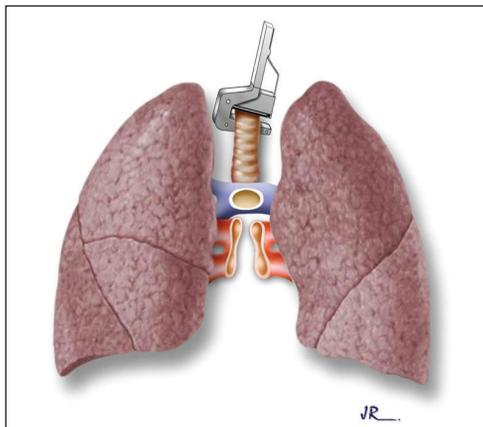
O doador é posicionado em decúbito dorsal horizontal com coxim sob as escápulas. Após a preparação anestésica necessária (cateterização de artéria radial, por exemplo) realiza-se a esternotomia mediana com abertura do pericárdio e das pleuras mediastinais. A inspeção e palpação dos pulmões, como mencionado anteriormente, finalizam o processo de avaliação do doador. Procede-se à dissecação e ao reparo das veias cavas superior e inferior. Dissecta-se a janela aortopulmonar liberando-se o plano posterior entre a aorta e a artéria pulmonar direita, para permitir a colocação de pinça hemostática na aorta. Uma sutura em bolsa é realizada com fio de polipropileno 4-0 no tronco pulmonar e introduz-se a cânula de perfusão. Após a heparinização do doador com 250 a 300 U/Kg, aplica-se 500µg de prostaglandina E1 no tronco da artéria pulmonar. A prostaglandina,



devido à vasodilatação, pode gerar instabilidade hemodinâmica; por isso, é importante que nesse momento todas as equipes estejam preparadas para iniciar as perfusões. A veia cava superior é ligada e a veia cava inferior é seccionada acima do diafragma. Caso exista captação concomitante do coração, inicia-se a perfusão miocárdica com solução cardioplégica através de cânula na aorta e pinçamento da aorta ascendente. No mesmo tempo, inicia-se a perfusão pulmonar com média de 3 litros (50 a 75 ml/kg) da solução de LPD-Glicose a 4°C. A aurícula esquerda deve ser aberta para que ocorra drenagem do sangue e da própria solução de preservação. Como alternativa à secção da aurícula esquerda, o átrio esquerdo pode ser aberto junto às veias pulmonares, sem, no entanto, comprometê-las. Solução salina gelada deve ser colocada nas cavidades pleurais para o resfriamento dos órgãos, enquanto todo o sangue do doador é aspirado<sup>15</sup>.

Durante todo o processo de perfusão, a ventilação é mantida, a fim de permitir uma perfeita distribuição da solução de preservação e evitar a formação de atelectasias. Terminadas as perfusões, as cânulas são retiradas e inicia-se a extração

do coração através da divisão do átrio esquerdo. Nesse processo, é necessária a cooperação das equipes de transplante cardíaco e pulmonar. As veias pulmonares de cada lado devem necessariamente estar unidas através de um “cuff” atrial, com a presença de tênue camada de musculatura do átrio esquerdo. A veia cava superior é seccionada logo abaixo da ligadura, liberando-a da artéria pulmonar direita. A aorta é seccionada próximo ao local de pinçamento, o tronco pulmonar seccionado antes da sua bifurcação e o coração é retirado definitivamente (Figura 3A). Inicia-se a liberação dos pulmões através dos ligamentos pulmonares. Libera-se todo o tecido mediastinal anterior ao esôfago, até 2 ou 3 anéis acima da traquéia. Procedese à retirada em bloco de todas as estruturas torácicas, incluindo todo o pericárdio e estruturas adjacentes, a fim de evitar lesões à traquéia, artéria e veias pulmonares. Liberados os pulmões e dissecada a traquéia distal, essa é grampeada com os pulmões insuflados, e seccionada neste nível, sendo o bloco, então, retirado do campo operatório (Figura 3B). Os pulmões são imersos em soro fisiológico gelado e transportados em gelo.



**FIGURA 3. A.** Ilustração mostrando os pulmões após a retirada do coração. Repare os dois cuffs de átrio esquerdo (vermelho) e a artéria pulmonar seccionada proximalmente à bifurcação (azul). **B.** Fotografia dos pulmões imediatamente após a extração

O preparo para implantação do órgão é realizado já na sala cirúrgica do transplante. Inicia-se o processo através da perfusão retrógrada com 1 litro da solução de preservação através das veias pulmonares utilizando uma sonda tipo Foley. Com essa medida, pequenos coágulos e sangue são eliminados através das artérias pulmonares, parte deles originário das artérias brônquicas. O excesso de pericárdio é retirado, preservando-se um pequeno retalho para proteção da anastomose brônquica. As artérias pulmonares são divididas e regularizadas,

assim como o “cuff” atrial. Cultura de secreção brônquica é colhida de cada lado para direcionamento de antibioticoterapia durante o período pós-operatório.

### Implante (unilateral)

Nos pacientes com doença grosseiramente assimétrica, o transplante unilateral será feito no lado mais comprometido do ponto de vista funcional. Essa assimetria é normalmente documentada pela cintilografia pulmonar. Quando os dois pulmões estão



igualmente afetados, a escolha do lado se faz em função do tipo de doença. A recomendação é que o maior pulmão fique à esquerda, onde, por razões anatômicas, a acomodação espacial é mais fácil. Na fibrose pulmonar, o maior pulmão evidentemente será o transplantado. Esse, quando colocado a esquerda, terá maior facilidade de expandir-se, pois não há oposição do fígado à descida do diafragma. No enfisema, a preferência é o transplante à direita devido à tendência da hiperinsuflação do pulmão nativo. Como as câmaras esquerdas têm regime de pressão mais alta, em caso de compressão cardíaca, elas sofrem menos repercussão. A descida da cúpula diafragmática esquerda é facilitada pela ausência de oposição do fígado, acomodando melhor o pulmão hiperdistendido.

Através de uma toracotomia póstero-lateral ampla, o pulmão a ser transplantado é dissecado. Cuidado especial deve ser tomado devido à presença frequente de aderências pleuro-pulmonares que devem ser desfeitas com hemostasia rigorosa. O hilo pulmonar deve ser dissecado de maneira habitual com cuidado para preservação dos cotos arteriais, venosos e brônquico. Um teste importante é o pinçamento da artéria pulmonar para observação dos parâmetros hemodinâmicos e da oxigenação; se nesse momento houver instabilidade, pode ser necessário a instalação de circulação extracorpórea. A artéria é ligada no tronco deixando o máximo possível de coto para o paciente. As veias pulmonares também são ligadas no tronco de forma individual. A dissecação do brônquio deve evitar a desvascularização do mesmo no intuito de assegurar a boa cicatrização da anastomose. Depois de amputado, o brônquio é mantido aberto.

Para o implante, o pulmão é levado para a cavidade pleural guarnecido por compressas geladas e colocado na goteira costovertebral. O implante começa pela anastomose brônquica, sendo um cuidado importante a aspiração das secreções de ambos os cotos. A amputação do brônquio do doador é feita próxima à carina secundária, para que a porção isquêmica do brônquio seja a menor possível. A anastomose é iniciada pela sutura contínua da parede posterior do brônquio com fio de polipropileno 4-0 e completada com a sutura da parede anterior cartilaginosa com pontos separados do mesmo fio. A desproporção usual entre o brônquio do doador e o brônquio do receptor deve ser corrigida com a própria sutura. Atualmente, temos preferência pela anastomose “boca a boca” sobre a telescopagem, devido a evidências de que essa última está mais relacionada a problemas de cicatrização da

anastomose. Realiza-se a proteção da anastomose brônquica com a cobertura do mesmo pelo retalho de pericárdio intencionalmente removido com o pulmão do doador.

A artéria pulmonar proximal deve ser pinçada o mais proximalmente possível, a fim de permitir coto suficiente para uma anastomose segura, que é feita com sutura contínua com fio de polipropileno 5-0. Deve-se tomar cuidado na anastomose arterial com possível desproporção entre cotos e também para que a artéria não fique torcida, originando fluxo turbulento.

A anastomose da veia pulmonar é realizada com uma pinça hemostática tipo Satinsky colocada no cone do átrio esquerdo. A ponte de tecido entre as veias é seccionada. Abre-se uma boca única no átrio do receptor com tamanho adequado para a sutura com o *cuff* atrial. A sutura também é contínua e utilizam-se dois fios de polipropileno 4-0 (Figura 4B). Os fios não devem ser amarrados para permitir a retirada do ar no momento da reperfusão.

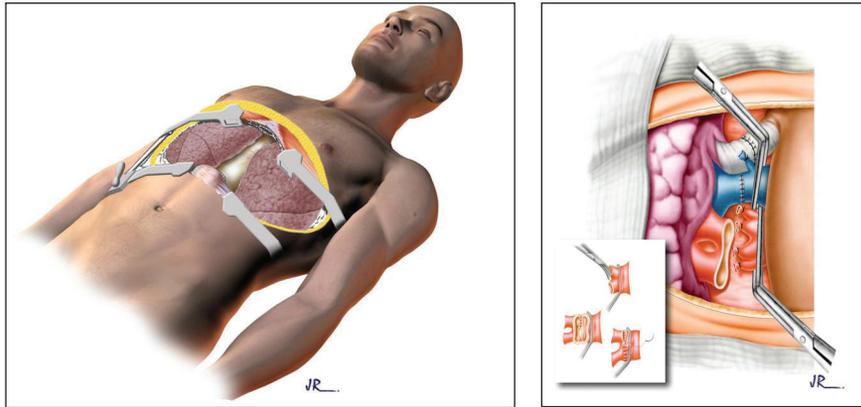
O próximo passo é a ventilação do pulmão transplantado. Nesse momento, 500 mg de metilprednisolona dão início à imunossupressão do paciente e se inicia a ventilação lenta e gradual para desfazer as atelectasias sem barotrauma. A reperfusão do pulmão também deve ser lenta com a pinça da artéria pulmonar liberada aos poucos, por aproximadamente 10 minutos. Enquanto isso, ar e sangue são eliminados através da sutura incompleta do átrio. Permite-se um sangramento de aproximadamente 300ml, que são captados pelo sistema de auto-transfusão. A sutura venosa então é completada, e a pinça hemostática do átrio esquerdo é retirada, juntamente com pinça arterial.

Antes do fechamento da cavidade, realiza-se rigorosa revisão e hemostasia, drenagem pleural anterior e posterior com drenos tubulares de 36 Fr. O fechamento da toracotomia por planos deve ser realizado com cuidado, visando à aproximação do espaço intercostal, sutura de planos musculares, tecido celular subcutâneo e pele.

### Implante (bilateral)

Atualmente, o transplante bilateral é realizado de forma seqüencial, ou seja, retira-se em um lado, implanta-se no mesmo lado, e após o restabelecimento da ventilação e perfusão do novo pulmão inicia-se a retirada e implante do lado contrário. Isso normalmente é realizado por uma bitoracotomia anterior com secção esternal também conhecido como *Clamshell* (Figura 4A).





**FIGURA 4. A.** Incisão tipo *Clamshell* comumente usada no transplante pulmonar bilateral sequencial. **B.** Ilustração mostrando a anastomose brônquica (no topo), anastomose da artéria pulmonar (azul) e confecção da anastomose do átrio esquerdo (vermelho)

O paciente é posicionado em decúbito dorsal horizontal com os braços ao longo do corpo e coxim embaixo das escápulas similar ao utilizado em cirurgias cardíacas. A incisão submamária bilateral é unida no esterno e o intercosto é aberto preferencialmente no quarto espaço. Deve-se realizar ampla abertura do espaço intercostal até região subaxilar. Antes da divisão do esterno, é importante a ligadura das artérias e veias torácicas internas; só após, o esterno é seccionado utilizando-se serra de esterno reta. A cavidade é então exposta com auxílio de dois afastadores Finochietto. O pulmão com menor função baseado na cintilografia de perfusão pulmonar é retirado primeiro. Quanto menor a perfusão, menor será a instabilidade causada pela oclusão da artéria pulmonar por ocasião da pneumonectomia e maior a chance do pulmão menos doente conseguir manter a oxigenação evitando o uso de circulação extracorpórea. Após a liberação do pulmão, o hilo pulmonar é dissecado, as estruturas vasculares ligadas e o brônquio seccionado de forma similar ao transplante unilateral descrito anteriormente. O implante também é similar à técnica preconizada para o unilateral na ordem brônquio, artéria e veia.

Após o completo restabelecimento da ventilação e perfusão do órgão recém implantado, procede-se ao bloqueio do lado contrário e aguardamos para verificar se este pulmão consegue manter a oxigenação do paciente ou se será necessário o auxílio da circulação extracorpórea. O processo contralateral é idêntico na retirada, implante e reperfusão.

Completado o segundo implante, realiza-se rigorosa hemostasia e instalam-se dois drenos torácicos (36F) em cada cavidade pleural, locados anterior e posteriormente. O fechamento é realizado com sutura do intercosto com fios absorvíveis

de poligalactina 1 duplo, e o esterno é fechado com pontos de aço 5. Os planos musculares são preferencialmente fechados com pontos simples. O tecido celular subcutâneo é fechado com sutura contínua e a pele com sutura intradérmica.

#### CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Os pacientes são encaminhados a UTI ainda intubados. O momento ideal para extubação depende da manutenção de uma adequada troca gasosa e mecânica ventilatória, estabilidade hemodinâmica e do nível de consciência do paciente. A radiografia de tórax pode apresentar os primeiros sinais de injúria de isquemia-reperfusão.

O controle algico é fundamental para permitir adequado *clearance* traqueobrônquico. O paciente recebe analgésicos preferencialmente através de cateter peridural instalado imediatamente antes ou após a operação, através de bomba de PCA (*patient controlled analgesia*). A fisioterapia respiratória no período pós-operatório é fundamental na drenagem de secreções e na manutenção da expansão pulmonar, pois a denervação brônquica com dessensibilização de todo o trato respiratório inferior abole o reflexo de tosse.

O balanço hídrico deve ser rigorosamente controlado, evitando-se hiperidratação, pois existe tendência ao edema pulmonar devido a alteração da drenagem linfática pulmonar, injúria de reperfusão e resposta metabólica ao trauma. Antibioticoterapia profilática é iniciada durante a operação ou logo antes da mesma e é posteriormente orientada pelas culturas de secreção traqueobrônquicas do doador.

A fibrobroncoscopia com biópsia transbrônquica é a principal ferramenta no diagnóstico de rejeição; logo, deve ser realizada periodicamente



e ao menor sinal de rejeição do enxerto. Ela também é importante para avaliar a anastomose brônquica, na higienização de secreções e para o isolamento de agentes infecciosos e direcionamento da antibioticoterapia.

A retirada dos drenos pleurais ocorre mediante redução do débito de drenagem, expansão pulmonar completa e ausência de fístula aérea. O aumento repentino do volume de drenagem pode ser indicativo de rejeição.

A imunossupressão é realizada com base no uso de três drogas: um inibidor de calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina), um bloqueador do ciclo celular (azatioprina ou micofenolato mofetil) e um corticóide (metilprednisolona ou prednisona). Em geral, o esquema é iniciado no intra-operatório com a dose inicial de 500 mg de metilprednisolona. Atualmente, temos utilizado o tacrolimus, pois tem menor efeito nefrotóxico do que a ciclosporina. A azatioprina, um inibidor não-seletivo de proliferação celular, é a nossa primeira opção; porém, pode ser substituída pelo micofenolato mofetil para um eventual resgate ou em caso de efeito colateral intolerável. A metilprednisolona é mantida nos primeiros três dias. Após o quarto dia, pode ser substituída pela prednisona em dose semelhante. Para pacientes com doença supurativa como fibrose cística e bronquiectasia, temos utilizado a terapia de indução com basiliximab, um antagonista do receptor da interleucina-2 (IL-2), com o objetivo de retardar por 2 a 5 dias o início dos inibidores de calcineurina,

protegendo a função renal.

## RESULTADOS

De acordo com o registro da ISHLT<sup>2</sup>, a mortalidade pós-transplante é mais alta no primeiro ano. A sobrevida global considerando todos os transplantes de janeiro de 1994 a junho de 2007 é de 79% em 1 ano, 64% em 3 anos, 52% em 5 anos e 29% em 10 anos. A análise de sobrevida por diagnóstico revela que pacientes com DPOC têm a melhor sobrevida em 1 ano (91%), mas a pior em 10 anos (28%), assim como os pacientes com FPI, que têm uma sobrevida em 10 anos de 30%. Isso é explicado, em parte, porque esses pacientes são mais idosos e têm mais comorbidades. Ao contrário, os pacientes com fibrose cística, mais jovens, têm uma excelente sobrevida em 1 ano (91%) e a mais alta em 10 anos (48%).

Falência do enxerto e infecção são a causa de mais da metade das mortes no primeiro ano pós-transplante. Complicações cardiovasculares também são uma importante causa de óbito nos primeiros 30 dias (11%). Após o primeiro ano, a síndrome da bronquiolite obliterante (rejeição crônica) é a principal causa de óbitos (30%). As infecções também contribuem para a mortalidade tardia mesmo após 5 anos (17%). A mortalidade por doença linfoproliferativa e outras neoplasias aumenta gradualmente com o passar dos anos, sendo responsáveis por 12% das mortes após 5 anos.

Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Medeiros IL. Lung transplantation. Rev Med (São Paulo). 2009 jul.-set.;88(3) ed. especial:111-22.

**ABSTRACT:** Since the first successful lung transplantation in the early 1980s, it has become the mainstay of therapy for patients with end-stage chronic non-neoplastic lung diseases. These are patients with chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis and primary pulmonary hypertension in an advanced stage with no effective response to medical therapy. Currently, there are about 150 centers around the world performing more than 2500 lung transplants each year. The improvement of surgical and anesthetic techniques, as well as perioperative care (intensive care, immunosuppression, infection prophylaxis) has contributed to increase survival and quality of life of lung recipients. In this review we will discuss the selection criteria of donors and recipients, and techniques of lung preservation currently used. We will also discuss the surgical technique adopted in our institution for harvesting and implantation of the lungs. Finally, we will quote the latest statistics released by the International Society of Heart and Lung Transplantation, including all transplants performed up to the first half of 2008.

**KEY WORDS:** Lung transplantation. Organ transplantation. Tissue donors.

## REFERÊNCIAS

1. Rutherford RM, Lordan JL, Fisher AJ, Corris PA. Historical overview of lung and heart-lung transplantation. In: Lynch JP, Ross DJ, editors. Lung and heart-lung transplantation. New York: Taylor & Francis; 2006. p.1-20.
2. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International





- Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report – 2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:1031-49.
3. Camargo JJ. Transplante pulmonar: novos rumos. *Rev Med Sta Casa*. 1990;1:177-85.
  4. Forte V, Martinez JAB, Succi JE, Perfeito JAJ, Cendon Filha S, Nery LE, et al. Transplante pulmonar unilateral em paciente com esquistossomose pulmonar forma intersticial: considerações técnicas e evolução. *J Pneumol*. 1991;17:51-8.
  5. Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP, Pasque MK, Triantafillou A, Haydock D. The evolution of single lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:333-41.
  6. Mendeloff EM, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:209-17.
  7. Legal YW. Lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:480-4.
  8. Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, Woo MS, Bremner RM, Horn MV, et al. A decade of living lobar transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am J Transplant*. 2004;4:1283-8.
  9. Yu AD, Garrity ER. Recipient selection. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13:405-28.
  10. Aigner C, Seebacher G, Klepetko W. Donor selection. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13:429-42.
  11. Pêgo-Fernandes PM, Samano MN, Junqueira JJM, Waisberg DR, Noleto GS, Jatene FB. Perfil do doador de pulmão disponibilizado no Estado de São Paulo, Brasil, em 2006. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):497-505.
  12. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:1075-9.
  13. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon M, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal lung donors: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:421-8.
  14. De Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13:443-62.
  15. Lau CL, Patterson GA. Technical considerations in lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13:463-83.