

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA  
MESTRADO E DOUTORADO

**ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES DA ANASTOMOSE BRÔNQUICA  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE PULMÃO  
EM UM PERÍODO DE DEZ ANOS.**

*Carlos Antônio Stabel Daudt*

Porto Alegre

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA: PNEUMOLOGIA  
MESTRADO E DOUTORADO

**ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES DA ANASTOMOSE BRÔNQUICA  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE PULMÃO  
EM UM PERÍODO DE DEZ ANOS.**

*Carlos Antônio Stabel Daudt*

Orientador: Dr. José J.P. Camargo

Co-orientador: José da Silva Moreira

*Tese apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Pneumologia  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
para a obtenção do Grau de  
Doutor em Medicina.*

Porto Alegre

2001

A Luciane, minha amada companheira

de todas as horas,

E ao Pedro, meu filho,

que veio para me mostrar em cada dia,

o valor de toda uma vida....

Aos meus pais,  
pelo apoio e carinho em todos estes anos (que já se vão alguns....)

## **AGRADECIMENTOS:**

- Ao Dr. José de Jesus Peixoto Camargo, por ter sido um mentor, e um exemplo a seguir, enfim, um verdadeiro MESTRE;
- Ao Dr. Dagoberto de Godoy, um verdadeiro amigo, cujo intelecto, brilhantismo e elevado senso humanitário foram forças imãs na elaboração deste trabalho;
- Ao Dr. José Carlos Felicetti, pelos ensinamentos, pela amizade, pelo apoio, e pelas horas dispendidas em nosso favor;
- Ao Dr. Arthur Burlamarque, que, sempre transmitiu sua experiência e conhecimento, sendo amigo e companheiro, e sempre nos incentivou a trilhar nossos caminhos;
- Ao Dr. Nelson Porto, pelo conhecimento médico acumulado de gerações, o qual sempre esteve disposto a compartilhar;
- Ao Dr. José da Silva Moreira, pela orientação, ensinamentos, apoio e incentivo, fundamentais para a conclusão deste trabalho;
- Ao Sr. Marco Aurélio Silva, secretário do Programa de pós-graduação em Pneumologia, pelo auxílio e pronta disposição em nossas solicitações;
- Ao Dr. Paulo Cardoso, Dr. Paulo Teixeira, Dr. Bruno Palombini, Dr. Jorge Lima Hetzel, Dr. Luis Carlos Corrêa da Silva, Dr. Klaus Irion;
- A todos os demais colegas e funcionários do Pavilhão Pereira Filho, que sempre foram profissionais, amigos e solícitos durante os quatro anos em que convivemos nesta Instituição;
- Ao Dr. Delmo Amêndola, pelo fascínio pela cirurgia;
- Ao Drs. Marília Cechella, Carlos Renato e Ivanir de Mello, e Fernando Schmitt pelo fascínio pela patologia e pela medicina como ciência;
- Ao Dr. Wellington dos Santos, pelo fascínio pela pneumologia.

## SUMÁRIO:

### LISTAS:

ABREVIATURAS

QUADROS

FIGURAS

TABELAS

### RESUMO

### SUMMARY

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1. Histórico	1
1.2. Doenças com potencial indicação para transplante pulmonar	6
1.3. Contra-indicações para o transplante pulmonar	9
1.4. Cirurgia de escolha no transplante pulmonar	11
1.5. Conceituação dos fatores de risco para complicações de anastomose brônquica	14
1.5.1. Rejeição aguda	14
1.5.2. Tempo de isquemia	18
1.5.3. Técnica cirúrgica	18
1.5.5. Drogas usadas na imunossupressão	22
1.5.6 Complicações infecciosas	28
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
2.1. Objetivo principal	30
2.2. Objetivos secundários	30
2.3. Hipótese de nulidade	31
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>32</b>
3.1. Definição	32
3.2. Classificação	32
3.3. Critérios diagnósticos e exames realizados para verificação da complicação	33
3.3.1. Radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior	34
3.3.2. Fibrobroncoscopia	34
3.3.3. Tomografia computadorizada de tórax	35
3.4. Possíveis fatores relacionados à complicação da anastomose brônquica	35
3.4.1. Tempo de isquemia	:

3.4.2. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica -----	36
3.4.3. Episódios de rejeição aguda -----	36
3.4.4. Dois períodos: até 1993 e após 1993 -----	37
3.4.5. Pulsos de metilprednisolona e complicação -----	37
3.4.6. Infecções e complicação brônquica -----	37
3.4.7 . Outros possíveis fatores de risco -----	37
3.5. Análise estatística -----	38
<b>4. RESULTADOS</b> _____	<b>39</b>
4.1. Dados demográficos -----	39
4.2. Esquema de imunossupressão -----	41
4.3. Preservação pulmonar -----	43
4.4. Profilaxia antibiótica -----	43
4.5. Incidência de complicação de anastomose brônquica -----	43
4.6. Possíveis fatores relacionados a complicações de anastomose brônquica --	44
4.6.1. Tempo de isquemia -----	44
4.6.2. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica e ocorrência de complicação -----	44
4.6.3. Episódios de rejeição aguda -----	45
4.6.4. Período anterior a 1993 e posterior a 1993 -----	46
4.6.5. Pulsos de metilprednisolona e complicação -----	47
4.6.6. Infecções e complicação brônquica -----	47
4.6.7. Outros fatores de interesse -----	47
4.7. Complicação e mortalidade -----	48
4.8. Sobrevida geral -----	49
4.9. Tratamento das complicações -----	50
4.10. Descrição dos casos mais relevantes -----	54
4.10.1. Caso 1: O.B.A., 62 anos, masculino -----	54
4.10.2. Caso 2: R.S., 20 anos, masculino -----	57
4.10.3. Caso 3: A.B., 28 anos, masculino -----	57
4.10.4. Caso 4: M.F., 32 anos, feminino -----	57
4.10.5. Caso 5: A.O., 38 anos, masculino -----	58
<b>5. DISCUSSÃO</b> _____	<b>59</b>
5.1. Indicações para o transplante pulmonar -----	61

5.2. Idade , sexo, e grupo sangüíneo dos receptores-----	63
5.3. Incidência de complicação da anastomose brônquica-----	64
5.4. Possíveis fatores de risco para a ocorrência da complicação brônquica-----	65
5.4.1. Tempo de isquemia-----	65
5.4.2. Infecção-----	66
5.4.3. Rejeição aguda-----	67
5.4.4. Episódios de rejeição aguda-----	67
5.4.5. Sexo, idade, e lado do transplante-----	68
5.4.6. Sobrevida geral-----	69
5.4.7. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica-----	70
5.4.8. Período anterior a 1993 e posterior a 1993-----	72
5.4.9. Complicação e mortalidade-----	73
<b>6. CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA COMPLICAÇÃO DA ANASTOMOSE BRÔNQUICA _____</b>	<b>ERRO! IND</b>
<b>7. NOVAS PERSPECTIVAS E O FUTURO _____</b>	<b>75</b>
<b>8. CONCLUSÕES _____</b>	<b>76</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH- “ Adrenocorticotropin hormone”/ hormônio adrenocorticotrófico

AGH - Antiglobulina humana

DNA - “Deoxyribonucleic acid”/ácido desoxiribonucleico

RNA - “Ribonucleic acid”/ácido ribonucleico

BTB - Biópsia transbrônquica

CPH - Complexo principal de histocompatibilidade

CMV - Citomegalovírus

CD - “Cluster Designation”

DBPOC - Doença broncopulmonar obstrutiva crônica

FPI – Fibrose Pulmonar Idiopática

FNT - Fator de necrose tumoral

FPIA - “Fluorescence polarized immunoassay” - imunoensaio de  
fluorescência polarizada

GAT - Globulina antitimocítica

GAL - Globulina antilinfocítica

GM-CSF - “Growth macrofage colony stimulator factor” - fator  
estimulante do crescimento das colonias de macrófagos

HLA - “Human leucocyte antigen” - antígeno leucocitário humano

HE - Hematoxilina eosina

HPLC - “High pressure liquid chromatograph”/ cromatografia líquida  
de alta pressão

Ig - Imunoglobulina

IPD - Infiltração pulmonar difusa

INF - Interferon

IL - Interleucina

ISCMPA- Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

KOH - Hidróxido de potássio

LBA - Lavado broncoalveolar

LMC - Linfólise mediada por célula

PO - Pós-operatório

RIA - "Radioimmunoassay"/ radioimunoensaio

SDRA - Síndrome da distrição respiratória aguda

Ta - Célula T auxiliar

Tc - Célula T citotóxica

TLC - Teste do linfócito comprometido

TX - Transplante

UTI - Unidade de terapia intensiva

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Doenças com potencial indicação para transplante de pulmão .....	7
Quadro 2 - Fatores que, isoladamente ou associados, podem contra-indicar um transplante. ....	9
Quadro 3 - Contra-indicações absolutas e relativas para indicação de transplante pulmonar. ....	10
Quadro 4 - Indicações mais freqüentes para o transplante. ....	12
Quadro 5 - Classificação e estadiamento da rejeição pulmonar .....	17
Quadro 6 - Classificação proposta para complicação de anastomose .....	33

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de transplantes pulmonares realizadas a cada ano no período de 10 anos (1989 – 1999). -----	39
Figura 2 – Curva de sobrevida global e em dois períodos distintos dos transplantados de pulmão (Kaplan-Meier ) (LogRank=0,26; p=0,61). -----	50
Figura 3 – Prótese de silicone na ponta do broncoscópio rígido -----	51
Figura 4 – Estenose do brônquio principal direito -----	52
Figura 5 – Prótese de silicone colocada em área de estenose brônquica -----	52
Figura 6 – Paciente com fibrose pulmonar submetido a tx a esquerda -----	53
Figura 7 – Deiscência total de anastomose à esquerda -----	53
Figura 8 – Paciente com fibrose pulmonar intersticial bilateral-----	55
Figura 9 – Deiscência da anastomose com detalhe -----	55
Figura 10 – Reconstrução tri-dimensional área deiscência junto à artéria pulmonar. -	56
Figura 11 – Tomografia após reintervenção, evidenciando a anastomose -----	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra de 76 transplantes pulmonares. -----	40
Tabela 2 - Indicações (patologias primárias) de transplante pulmonar -----	41
Tabela 3 - Complicação bronquica quanto ao tempo de isquemia, superior e inferior a quatro horas. -----	44
Tabela 4 - Relação entre técnica cirúrgica e complicação da anastomose brônquica.-----	45
Tabela 5 – Ocorrência de complicação e relação com episódios de rejeição. -----	46
Tabela 6 – Complicação brônquica x período do transplante.-----	46
Tabela 7 – Relação do sexo com complicação.-----	48

## RESUMO:

Uma das complicações cirúrgicas que mais afeta o resultado do transplante pulmonar é a complicação da anastomose brônquica. Esta pode apresentar-se com um espectro que vai desde a isquemia transitória da anastomose sem outras alterações até a deiscência total com mediastinite e sépsis. Embora a sua ocorrência tenha diminuído nos últimos anos, continua sendo uma das complicações mais frequentes no pós-operatório. Em nosso trabalho, foi analisada a ocorrência de complicações de anastomose brônquica que necessitaram algum tipo de intervenção cirúrgica na população de pacientes transplantados de pulmão durante um período de dez anos (1989-1999). Este grupo representa a quase totalidade dos transplantes pulmonares realizados no Brasil neste período. Pacientes e Métodos: Foram avaliados todos os transplantes de pulmão realizados em um período de 10 anos (1989-1999) no Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, RS, Brasil, para a ocorrência de complicação da anastomose brônquica e possíveis fatores de risco. Resultados: Em um total de 76 pacientes e 81 anastomoses com o risco de complicação, ocorreram 12 complicações (15,79%). Entre os fatores analisados para risco possivelmente associado à complicação, não houve diferença estatisticamente significativa para o tempo de isquemia superior ou inferior a quatro horas (Teste de Fischer com  $p=1,00$ ), entre um ou mais de um episódio de rejeição (Teste de Fischer com  $p=0,756$ ), um ou mais de um pulsos de metilprednisolona ( $p=0,58$ ), a ocorrência de infecção por citomegalovírus ou não ( teste de Fischer com  $p=0,169$ ), e nem houve maior número de complicações brônquicas nos pacientes que tiveram maior número de episódios de infecção. Houve diferença estatisticamente entre a técnica de anastomose brônquica término-terminal e a telescopagem

brônquica, sendo a ocorrência de complicações bem menor no segundo grupo (teste de Fischer com  $p=0,005$ ), e também ocorreu diferença estatisticamente significativa entre dois períodos de transplante, de 1989 a 1993 e de 1994 a 1999, sendo a ocorrência menor no segundo grupo (teste exato de Fischer com  $p=0,037$ ).

Conclusões: A técnica de telescopagem brônquica apresentou menor número de complicações da anastomose brônquica, e a maior experiência da equipe de transplantes também contribuiu para a redução das complicações da anastomose.

## SUMMARY:

One of the surgical complications that most affects the outcome of a lung transplant is the bronchial anastomosis complication. It could present itself from a spectrum of a simple transitory ischemia of the mucosa of the anastomosis to the total dehiscence, mediastinitis and sepsis. Even though its occurrence has been steadily decreasing, it continues to be one of the most frequent post-operative complications. It is the purpose of this paper to analyze the occurrence of bronchial anastomotic complications that required surgical intervention in the population of lung transplant patients in a period of 10 years (1989-1999). This group represents almost the total number of patients that were submitted to lung transplants in Brazil in the same period.

**Patients and Methods:** All of the lung transplants that were performed at Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Brazil, during a 10 year period, were evaluated, in a prospective manner, for the occurrence of bronchial anastomotic complications, and possibly related risk factors.

**Results:** In a total of 76 patients and 81 anastomosis at risk, there were 12 complications (15,79%). As to the possible risk factors for occurrence of complication, there was no statistical difference for an ischemic time greater than four hours or less than four hours (Fischer exact test  $p= 1,00$ ), between one or more than one episodes of rejection (Fischer exact test with  $p= 0,756$ ), one or more than one pulses with methylprednisolone ( $p=0,58$ ), the occurrence of cytomegalovirus infection or not ( $p=0,169$ ), and there wasn't any difference in the occurrence of bronchial anastomotic complications in patients that had more than one episode of bacterial pneumonia. There was statistically significant difference between two techniques of bronchial anastomosis: There was a greater occurrence of complications with the end-to-end anastomosis as compared to



bronchial telescoping anastomosis (Fischer's exact test with  $p=0,005$ ). We also found a statistically significant difference when two periods of the experience were compared: from 1989 to 1993 compared to 1994 to 1999 (Fischer's exact test with  $p=0,037$ ). Conclusions: The technique of telescoping anastomosis has less potential bronchial anastomosis complications, and the greater experience of the transplant team is also implicated with less bronchial anastomotic complications.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Histórico

O transplante como ato médico é um tema que fascina a humanidade há centenas de anos. Lendas de transplantes estão descritas na literatura antiga ocidental e oriental. Homero em “Ilíada”, descrevia a “Chimaera”, uma criatura monstruosa, constituída por órgãos animais transplantados, criada pelos deuses. A lenda de Cosme e Damião descreve um transplante de membro inferior de um mouro em um cristão, como um milagre realizado postumamente pelos dois, já “transformados” em santos (348 DC) (KAHAN, 1983). Técnicas de enxertia cutânea semelhantes às realizadas atualmente já eram descritos em 700 AC (BHISHAGRATNA, 1916). Durante a Renascença, em Bologna, na Itália, o anatomista GASPARO TAGLIACOZZI desenvolveu uma técnica para retalhos cutâneos, e fez a seguinte observação sobre transplantes com o uso de tecidos de indivíduos diferentes: “A característica singular de cada indivíduo nos desencoraja a tentar este trabalho em pessoas diferentes. Tanto é o poder e a força da individualidade, que qualquer um que acredite que possa acelerar e aumentar a beleza da união, ou mesmo imagina que possa conseguir realizar apenas parte da operação, nós o consideramos muito supersticioso, e muito mal embasado cientificamente” (TAGLIACOZZI, 1597). O cirurgião escocês JOHN HUNTER (1728-1793) realizou vários procedimentos experimentais envolvendo transplantes. Durante os séculos XVIII e XIX, uma grande variedade de transplantes de tecido conjuntivo foram realizados com sucesso, sendo os principais, os de córnea e de pele. Em 1902, ULLMANN relata o primeiro caso de

transplante renal com função mantida por mais tempo em modelo canino. O transplante foi realizado usando próteses de magnésio e ligadura vascular para as anastomoses. No mesmo ano, ALEXIS CARREL (1902) descreve sua nova técnica de anastomose vascular usando fio de seda e triangulação. O mesmo CARREL, fez a seguinte observação em seus estudos experimentais: “Se um órgão extirpado é reimplantado no mesmo animal com uma determinada técnica, continua a funcionar normalmente, e se este órgão for reimplantado em outro animal com esta mesma técnica não mantiver sua função, este fato não deve ser atribuído à técnica operatória, mas sim, à influência do receptor, ou seja, à fatores biológicos” (CARREL, 1905). Estes “fatores biológicos” mencionados por CARREL levaram várias décadas para serem elucidados, e constituem ainda hoje, um dos campos mais estudados na área de transplantes. O desenvolvimento da área de Imunobiologia e de imunossupressão adequada, nos trouxe à “Era dos Transplantes”. Ao contrário do transplante de outros órgãos, como o rim e o coração, que se tornaram “corriqueiros” nos anos 70, o transplante pulmonar passou por uma longa fase de maus resultados. Em 1947, DEMIKHOV, na Rússia; em 1950, METRAS , na França; NEPTUNE em 1953 e em 1954; HARDIN e KITTLE, nos Estados Unidos, demonstraram que era tecnicamente possível realizar o transplante de pulmão em modelos caninos. BLUMENSTOCK e KAHN, em 1961, descrevem trabalho experimental de transplante em modelos caninos. O primeiro transplante pulmonar em humanos foi feito por HARDY em 1963, em um homem com Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica e portador de carcinoma brônquico (HARDY et al., 1963). O paciente faleceu devido à insuficiência renal 18 dias após o transplante. À necropsia, foi constatada área de necrose na anastomose brônquica. Um artigo de revisão publicado em 1970,

mostrava 23 transplantes realizados por 20 diferentes cirurgiões em todo o mundo, com resultados desencorajadores. Treze destes pacientes morreram com complicações relacionadas à anastomose brônquica (WILDEVUUR e BENFIELD, 1970). As complicações traqueobrônquicas, foram, durante muitos anos, o "Calcanhar de Aquiles" dos transplantes de pulmão (VEITH, 1970). Em 1971, DEROM et al., relatam o primeiro transplante pulmonar em paciente portador de silicose, com sobrevida de dez meses. Neste procedimento, foi utilizado para a imunossupressão, soro antilinfocítico 2 a 4 mg/kg, azatioprina 2 mg/kg, prednisolona 50 mg/dia e actinomicina C. No quinto dia de pós-operatório, o paciente desenvolveu sintomas interpretados como rejeição, que foram tratados inicialmente com aumento da dose de prednisolona para 300 mg a qual, depois, foi lentamente reduzida para 65 mg. Até 1978, aproximadamente 40 transplantes haviam sido realizados em todo mundo. A maior parte dos pacientes morria nas primeiras duas semanas de pós-operatório, ou por rejeição do enxerto, ou por sépsis. A causa de óbito mais freqüente após estas duas semanas iniciais era deiscência da anastomose brônquica.

Em 1976, BOREL, trabalhando com camundongos, demonstra que a ciclosporina A suprime a rejeição em transplante de pele, impede a doença do enxerto contra o hospedeiro e reduz a hipersensibilidade tardia. Mais tarde, experimentos com transplante cardíaco ortotópico em suínos mostraram que a ciclosporina A melhorava a sobrevida do enxerto. CALNE et al.(1978) também conseguem melhorar a sobrevida dos receptores de transplante

renal, com o uso desta mesma droga.

Em 1980, NELEMS relata um caso de transplante pulmonar em Toronto, Canada, em que o paciente veio a falecer três semanas após o transplante por deiscência total da anastomose brônquica. Em 1981, LIMA et al., demonstraram em estudo experimental, que altas doses de corticosteróides (2mg/kg/dia, necessária à imunossupressão adequada, na época) tinham efeitos adversos na cicatrização da anastomose brônquica. Em 1982, LIMA et. al., publicam novo trabalho experimental mostrando o uso do omento para envolver a anastomose brônquica no transplante, protegendo-a .

REITZ et al., em 1982, relatam os resultados de três transplantes cardiopulmonares, em que dois pacientes sobreviveram por oito e dez meses após a cirurgia, um deles com excelente tolerância aos exercícios físicos e outro com significativa melhora quando submetidos aos mesmos. Este foi o primeiro relato de transplante, em que a utilização de ciclosporina A manteve a função pulmonar por mais tempo. Com o advento da ciclosporina, o transplante cardio-pulmonar logo se tornou o procedimento de escolha para doenças pulmonares terminais.

Após cuidadosos estudos em modelos experimentais realizados em 1983 por MORGAN et al. , demonstrando que a anastomose brônquica poderia ser protegida pelo omento, e com isso, prover o brônquio com nova circulação colateral após o transplante; após o estudo de GOLDBERG (et al., 1983) demonstrando que a ciclosporina não tinha efeito adverso sobre a cicatrização brônquica, e com o impulso adicional do trabalho de REITZ (et al.,1982) mostrando imunossupressão adequada para transplante cárdio-pulmonar com a

ciclosporina aumentando a sobrevida dos receptores, em 1983 foi realizado o primeiro transplante unilateral de pulmão com sucesso pelo Grupo de Transplantes de Toronto. O mesmo grupo, em 1986, no Canadá, publica sua experiência inicial com transplante unilateral para tratamento de paciente portador de pneumonia intersticial fibrosante, realizado em 1983. Esta publicação foi um marco de uma nova era para os transplantes de pulmão (TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP, 1986). COOPER et al., descreveram em 1987, a técnica do transplante. A “chave” do sucesso do transplante estava, segundo a experiência inicial, no uso do omento para envolver a anastomose brônquica, e em evitar o uso de corticosteróides no pós-operatório imediato. Em 1993, o mesmo grupo de Toronto, em conjunto com o recém formado programa de transplantes da Universidade de Washington, em Saint Louis, Mississipi, publica um novo trabalho, onde fica claramente evidenciado que nem a omentopexia protege o brônquio, nem os corticosteróides estão implicados em problemas com a cicatrização do brônquio (MILLER et al., 1993). Em 1986, DARK et. al., demonstrou experimentalmente a técnica de transplante bilateral de pulmão “em bloco”. Em 1988, PATTERSON et al., relatam a experiência inicial em transplantes bilaterais em seres humanos. Embora este procedimento tivesse um atrativo muito grande, que era a preservação do coração, o número e a gravidade das complicações brônquicas, bem como a denervação cardíaca ( PATTERSON et al., 1990; SCHAFERS et. al., 1990) fizeram com que o procedimento caísse em desuso, principalmente devido à técnica de transplante bilateral seqüencial (PASQUE et al., 1990). Na última década, o transplante unilateral ou bilateral seqüencial foram aceitos como adequados para doenças vasculares pulmonares,

antes só tratadas com transplante cardio-pulmonar (PASQUE et al., 1991; BANDO et al., 1994). A revascularização direta das artérias brônquicas passou a ser praticada por alguns grupos (COURAUD et al., 1982; DALY et al., 1995), que relatavam menos complicações da anastomose brônquica. Também, soluções para a melhor preservação do órgão foram desenvolvidas, como a prostaglandina E1, o óxido nítrico, e a pentoxifilina diminuindo a injúria de reperfusão (AOE et al., 1994; OKABAYASHI et al., 1996; YAMASHITA et al., 1996). O período de 1997 a 2000 experimentou um crescente número de serviços a realizarem transplante pulmonar. Com o aumento da lista de espera, e a crescente dificuldade para encontrar doadores, velhos conceitos foram revisados, e novas formas de terapêutica cirúrgica foram estabelecidas, principalmente para os doentes com DBPOC terminal, através da cirurgia redutora de volume (COOPER et al., 1995). Segundo dados do “International Society for Heart-Lung Transplantation” até dezembro de 1999, 6514 transplantes unilaterais de pulmão, e 4634 transplantes bilaterais de pulmão haviam sido realizados.

Embora a incidência de complicações de anastomose brônquica tenha diminuído com o aprimoramento da técnica cirúrgica, da melhor preservação do órgão, e imunossupressão mais adequada, elas continuam a existir, e a causar uma série de transtornos ao paciente transplantado, inclusive o óbito. O primeiro transplante pulmonar realizado na América Latina com sucesso foi na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em Novembro de 1989.

## **1.2. Doenças com potencial indicação para transplante pulmonar**

Uma grande variedade de doenças pulmonares parenquimatosas e vasculares terminais têm sido tratadas com o transplante pulmonar ou cardiopulmonar, com as indicações estando cada vez melhor definidas. As atuais indicações encontram-se delineadas no Quadro 1.

---

Quadro 1 - Doenças com potencial indicação para transplante de pulmão

---

**1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica:**

*Supurativa*

- Fibrose Cística
- Bronquiectasia

*Não Supurativas*

- Enfisema
- Displasia

*Bronquiolite Obliterante:*

- Pós transplante
- Viral, induzida por drogas

**2. Doença Pulmonar Restritiva**

*Fibrose Pulmonar Idiopática*

- Sarcoidose
- Asbestose
- Granuloma eosinofílico (Histiocitose X)
- Pneumonia Organizante da Bronquiolite Obliterante (BOOP)
- Pneumonite Intersticial Descamativa
- Linfagioliomiomatose
- Silicose
- Fibrose Pulmonar com doença associada de tecido conjuntivo (tratável)

**3. Doença Vascular Pulmonar**

- Hipertensão Pulmonar Primária
- Síndrome de Eisenmenger (defeito septal atrial, defeito septal ventricular, persistência do ducto arterioso, *truncus arteriosus*, outras anormalidades complexas)
- Hipertensão Pulmonar secundária a Doença Tromboembólica



A grande maioria destes procedimentos (mais de 90%) têm sido realizados em pacientes com enfisema, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, bronquiectasias, hipertensão pulmonar primária, e hipertensão pulmonar secundária a cardiopatia congênita ( Síndrome de Eisenmenger).

Os pacientes selecionados para transplante pulmonar sofrem de doença pulmonar parenquimatosa ou vascular com nenhuma chance de cura ou de terapia alternativa. Normalmente, têm expectativa de sobrevida de menos de 18 a 24 meses, e são classificados conforme a “New York Heart Association” (GOLDMAN et al., 1977) como classe III ou IV. Os resultados dos transplantes até agora apresentados são inferiores para pacientes com doença cardio-pulmonar em estágio terminal que já estão em ventilação mecânica (INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART LUNG TRANSPLANTATION, 2000; MEYERS et al., 2000). Por isto o procedimento normalmente não é indicado nestas situações. A idade do paciente também é um fator a ser considerado. Na maioria dos serviços, os pacientes com menos de 65 anos são aceitos para transplante unilateral e aqueles com menos de 55 anos para transplante pulmonar bilateral (MORRISON et al.,1990). A presença de doença coronariana é, a princípio, contra-indicação para o transplante, embora haja relatos de angioplastia ou recanalização com endoprótese como procedimento adjunto ao transplante (LIEBOWITZ et al., 1994; THAIK et al., 1995). O grau importante de estresse emocional, físico e mesmo financeiro dos pacientes, podem excluí-los como candidatos a transplante. Cirurgias prévias, como pleurodese, pleurectomia ou ressecções pulmonares

parciais podem resultar em aderências pleurais importantes, aumentando os riscos de sangramento importante durante a pneumonectomia para transplante (DETTERBECK et al., 1995). Nestas situações, cada caso deverá ser cuidadosamente avaliado individualmente.

### **1.3. Contra-indicações para o transplante pulmonar**

O somatório de alguns fatores criam situações de contra-indicação absoluta para o transplante, ilustrados no Quadro 2.

Quadro 2 - Fatores que, isoladamente ou associados, podem contra-indicar um transplante.

---

- Idade maior que 65 anos para transplante unilateral e de 55 anos para transplante bilateral. Para transplante cardio-pulmonar, a maioria dos serviços considera 45 anos.
- Doença Sistêmica Grave.
- Infecção extra-pulmonar ou pulmonar em atividade
- Doença Hepática Significativa (bilirrubina maior que 3mg/dl)
- Doença Renal Importante (Depuração de 24h de creatinina < 50 mL/min). Exceção nos pacientes com hipertensão pulmonar severa e, conseqüentemente pobre perfusão renal. Um “clearance” de creatinina de 40ml/min pode ser aceitável, desde que doença de parênquima renal possa ser afastada.
- Caquexia ou obesidade
- Tratamento com corticosteróides em dose superior a 20mg/dia.
- Tabagista.
- Doença psiquiátrica crônica
- Alcoolismo ou drogadição
- Osteoporose severa

---

O Quadro 3 mostra as contra-indicações absolutas e relativas ao transplante pulmonar.

Quadro 3 - Contra-indicações absolutas e relativas para indicação de transplante pulmonar.

---

**Absolutas**

1. Flora respiratória pan-resistente.
2. Alteração da função renal (depuração de creatinina < 50 ml/min)
3. Infecção viral ativa (HIV, Hepatite).
4. Disfunção hepática importante (bilirrubinas > 3.0 mg/dl)
5. Complicações importantes em outros órgãos (hipertensão porta, varizes esofágicas, ou outras doenças sistêmicas).
6. Falta de suporte familiar ou sócio-econômico. História anterior de não comprometimento a tratamentos médicos.

**Relativas**

1. Caquexia (peso < 70% do ideal para a altura)
  2. Evidência de aspergilose recorrente, ou colonização fúngica dos seios da face ou do trato respiratório.
  3. Diabetes com pobre controle.
  4. Cirurgia de grande porte cardio-torácica prévia ou pleurodese (avaliação caso a caso).
  5. Ventilação mecânica por mais de três dias (avaliação caso a caso).
- 

O processo de seleção do receptor é multidisciplinar, e envolve o cirurgião, o pneumologista, o psiquiatra, um infectologista, enfermagem especializada, e

assistente social, antes de se tomar a decisão de considerar o receptor adequado para a lista de espera para transplante. O processo de seleção é rigoroso, para garantir que os melhores candidatos tenham a chance de serem submetidos a transplante. Como existe uma grande carência de órgãos, o processo de seleção deve ser o mais objetivo possível. Apenas 8 a 10% dos pacientes encaminhados para avaliação são colocados em lista de espera. Alguns são considerados candidatos a transplante mas ainda não chegaram a “janela de transplante”- a sua doença não preenche os critérios de gravidade listados. Estes pacientes tem acompanhamento clínico rigoroso e entram na lista assim que seu estado se agravar o suficiente para ser considerado para o transplante.

#### **1.4. Cirurgia de escolha no transplante pulmonar**

As alternativas cirúrgicas para o transplante pulmonar incluem transplante coração pulmão, unilateral de pulmão, e bilateral seqüencial de pulmão. A indicação é determinada de acordo com a doença de base, embora em algumas situações, a indicação pode mudar de acordo com a experiência do serviço. No Quadro 4 ilustramos as indicações mais freqüentes conforme a patologia de base do receptor.

#### Quadro 4 - Indicações mais freqüentes para o transplante.

---

##### **Transplante bilateral seqüencial**

- Fibrose cística/bronquiectasias
- Enfisema pulmonar/DBPOC
- Hipertensão pulmonar sem disfunção importante do coração direito
- Qualquer candidato em potencial com menos de 55 anos de idade

##### **Transplante Unilateral de Pulmão**

- Fibrose Pulmonar
- Enfisema
- Displasia broncopulmonar
- Bronquiolite obliterante
- Síndrome de Eisenmenger com mal-formação cardíaca corrigível cirurgicamente.
- Hipertensão pulmonar

##### **Transplante Cardiopulmonar**

- Complexo de Eisenmenger severo, com descompensação de câmaras direitas, ou mal-formação congênita incorrigível (Truncus arteriosus, Defeito de septo interventricular muito grande, etc.)
  - Hipertensão Pulmonar Primária Severa com descompensação de câmaras cardíacas direitas e/ou cardiomiopatia.
  - Patologia outra cardíaca grave associada a doença pulmonar
- 

De um modo geral, as indicações para transplante seqüencial bilateral de transplante cardiopulmonar têm se mantido ao longo dos anos, enquanto que a de transplante pulmonar unilateral tem se estendido para condições que previamente eram tratadas clinicamente ou com outros tipos de cirurgias. Estas indicações foram descritas por MAURER (et al., 1998), e por LYNCH e TRULOCK (1996). O

transplante cardiopulmonar é indicado para pacientes com Complexo de Eisenmenger grave ou hipertensão pulmonar primária grave que sofrem descompensações de câmaras direitas e/ou cardiomiopatia, e nos pacientes com doenças terminais cardíacas e pulmonares concomitantes. O transplante bilateral seqüencial de pulmões é indicado em pacientes com doença pulmonar supurativa, como fibrose cística e bronquiectasias. Também tem sido usado para pacientes com enfisema e hipertensão pulmonar com função cardíaca aceitável. O grupo da Universidade de Washington, em Saint Louis, prefere o transplante bilateral em pacientes com enfisema, baseados em seus resultados de melhor sobrevida (MEYERS et al., 1999). O transplante unilateral de pulmão é usado para o tratamento de pacientes com fibrose pulmonar, enfisema pulmonar, deficiência de alfa-1 antitripsina, displasia bronco-pulmonar, sarcoidose e bronquiolite obliterante. A fibrose pulmonar idiopática e outras doenças pulmonares fibróticas foram, no passado, as indicações mais freqüentes para transplante, mas, atualmente, foram ultrapassadas pelo enfisema pulmonar. Houve uma preocupação nos primeiros transplantes para enfisema, de que haveria um desvio de mediastino gerado pela hiper-insuflação do pulmão nativo, que causaria um defeito na ventilação-perfusão. Esta preocupação não revelou-se como clinicamente significativa. Como conseqüência, o enfisema se tornou a indicação mais freqüente para o transplante unilateral. O transplante pulmonar unilateral é, tecnicamente, o mais simples de ser praticado, e raramente necessita circulação extra-corpórea. O entusiasmo e o aumento de indicações do transplante unilateral têm sido impulsionados principalmente pela escassez de órgãos.

## **1.5. Conceituação dos fatores de risco para complicações de anastomose brônquica**

### **1.5.1. Rejeição aguda**

A rejeição aguda ocorre como resposta primária aos aloantígenos transplantados aos quais o receptor nunca tinha sido exposto anteriormente (LAWRENCE, 1989). Esta forma de rejeição acontece nas três primeiras semanas após o transplante, tornando-se menos freqüente com o passar do tempo. Pelo menos dois episódios são bem reconhecidos: um entre o quinto e o oitavo dia pós operatório, e outro entre o décimo-primeiro e décimo-oitavo dia pós operatório. As manifestações clínicas, embora não sejam específicas, incluem febre ou aumento de 0.5°C acima da temperatura basal, hipoxemia ou queda de 10 mmHg abaixo da PaO<sub>2</sub> basal, piora do infiltrado ou surgimento de um novo infiltrado no radiograma de tórax, eventualmente com pequeno derrame pleural associado, e resposta ao tratamento com corticosteróides. Uma queda de mais de 10% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) deve lembrar a possibilidade de rejeição (TRULOCK, 1993). O LBA, obtido através da fibrobroncoscopia, é um excelente método para o diagnóstico das infecções (MAURER et al, 1992). No entanto, para o diagnóstico da rejeição não apresenta o mesmo rendimento. Além disso, até o momento, nenhum teste que possibilite o diagnóstico de rejeição está disponível na prática clínica diária.

O diagnóstico histopatológico de rejeição aguda é realizado, mais freqüentemente, através dos espécimes de biópsia transbrônquica. O material obtido deve ser analisado sistematicamente, considerando-se quatro componentes: (1) os

vasos, com o objetivo de detectar infiltrado inflamatório perivascular, endotelite ou vasculite, (2) as vias aéreas, para avaliar o tipo e a intensidade da inflamação, a lesão do epitélio, as alterações na mucosa e submucosa e a bronquiolite obliterante, (3) o interstício, para avaliar a presença de edema, fibrose, infiltração inflamatória e (4) os espaços alveolares, para detectar inflamação, fibrose, proeminência de pneumócitos tipo II, hemorragia e edema (SHUMWAY,1993).

Em 1990, com o aumento dos centros de transplante e com a necessidade de uniformizar um sistema para graduar a rejeição do ponto de vista histopatológico, YOUSEM et al., reconheceram que a avaliação das vias aéreas e da vasculatura eram necessárias para classificar a rejeição pulmonar em aguda e crônica. A rejeição aguda ficou caracterizada como infiltração mononuclear perivascular e bronquite ou bronquiolite linfocítica. A rejeição crônica seria diagnosticada na presença de bronquiolite obliterante e da arteriosclerose acelerada. O Quadro 5 apresenta a sistematização completa para a graduação da rejeição após transplante pulmonar.

A rejeição aguda foi avaliada como fator de risco para a anastomose brônquica porque sabe-se que no período de pós-operatório imediato , o brônquio fica completamente dependente da circulação retrógrada pulmonar, tendo em vista que, como rotina, nunca se realiza anastomose da artéria brônquica.

Não se leva em consideração, como fator de risco, a rejeição hiperaguda e crônica, a primeira por ser ocorrência de extrema



raridade (TRULOCK,1993; FROST et al.,1996), e por ser, a primeira, por si só , um evento praticamente final (perda do enxerto), e , a segunda , por ser evento mais tardio, em fase que a cicatrização brônquica já ocorreu. A realização do teste de compatibilidade sangüínea e do painel de células (o soro do receptor é testado contra as células de potenciais doadores da população geral com o objetivo de detectar anticorpos pré-formados) tornam pouco provável o surgimento de rejeição hiperaguda.

**A . REJEIÇÃO AGUDA**

**0. Grau 0 - Sem anormalidades significantes**

**1. Grau 1 - Rejeição Aguda Mínima**

- a. com evidência de inflamação bronquiolar
- b. sem evidência de inflamação bronquiolar
- c. com inflamação de grandes vias aéreas
- d. ausência de bronquíolos

**2. Grau 2 - Rejeição Aguda Leve**

- a. com evidência de inflamação bronquiolar
- b. sem evidência de inflamação bronquiolar
- c. com inflamação de grandes vias aéreas
- d. ausência de bronquíolos

**3. Grau 3 - Rejeição Aguda Moderada**

- a. com evidência de inflamação bronquiolar
- b. sem evidência de inflamação bronquiolar
- c. com inflamação de grandes vias aéreas
- d. ausência de bronquíolos

**4. Grau 4 - Rejeição Aguda Severa**

- a. com evidência de inflamação bronquiolar
- b. sem evidência de inflamação bronquiolar
- c. com inflamação das grandes vias aéreas
- d. ausência de bronquíolos

**B . LESÃO ATIVA NAS VIAS AÉREAS SEM FIBROSE CICATRICIAL**

*1. Bronquite linfocítica*

*2. Bronquiolite linfocítica*

**C . REJEIÇÃO CRÔNICA NAS VIAS AÉREAS**

*1. Bronquiolite Obliterante – subtotal*

- a. ativa
- b. inativa

*2. Bronquiolite Obliterante – total*

- a. ativa
- b. inativa

**D . REJEIÇÃO VASCULAR CRÔNICA**

**E . VASCULITE**

---

\*Adaptado de YOUSSEM et al, 1990.

### **1.5.2. Tempo de isquemia**

Quanto maior o tempo de isquemia, maior o dano tecidual ao órgão, conforme demonstrado por MATSUZAKI et al., em 1993. Como a circulação brônquica, após a anastomose, depende basicamente da circulação pulmonar retrógrada (LIMA et al., 1982, PATTERSON et al., 1990), seria razoável postular que quanto maior o tempo de isquemia, maior a chance de isquemia da anastomose brônquica.

### **1.5.3. Técnica cirúrgica**

#### **1.5.3.1. Cirurgia no Doador**

A técnica cirúrgica da retirada dos órgãos do doador apresenta algumas variações, mas de um modo geral, a maioria dos serviços utilizam a técnica descrita por SUNDARESAN et al., em 1993. A retirada dos pulmões normalmente é realizada em conjunto com a retirada de outros órgãos para transplante. É necessária avaliação prévia rigorosa do doador. Os pulmões e o coração são abordados via esternotomia mediana. É feita avaliação inicial com inspeção cuidadosa dos pulmões para avaliar presença de qualquer doença; o manuseio dos pulmões é o menor possível, para evitar-se lesão pulmonar, e para preservar ao máximo a integridade funcional e estrutural dos órgãos. É feito contato com a Instituição que irá realizar o transplante, e repassada avaliação inicial e o tempo estimado da chegada do órgão. O preparo dos pulmões e do coração é simultâneo. Cânulas são posicionadas para a administração de soluções de preservação pulmonar e cardíaca. Uma vez dissecados e preparados os órgãos abdominais e torácicos para a retirada, é realizada anticoagulação sistêmica do doador (heparina 25.000UI), e a prostaglandina E1 é infundida na artéria

pulmonar para facilitar a vasodilatação pulmonar. Ao mesmo tempo em que a solução cardioplégica é administrada, uma infusão rápida de solução de preservação pulmonar a 4° C (2 litros de Eurocollins e 2 litros de solução da Universidade de Washington) é feita através de catéter calibroso na artéria pulmonar. A ponta do apêndice atrial esquerdo é seccionada, para permitir a saída de sangue e da solução de preservação da circulação pulmonar. Ao mesmo tempo é realizado resfriamento tópico do pulmão com soro fisiológico gelado a 4° C. A retirada dos pulmões e do coração é realizada após a infusão das soluções. Um “botão” da parede posterior do átrio esquerdo contendo as quatro veias pulmonares é deixado “in situ” quando o coração é retirado. A artéria pulmonar é seccionada na porção proximal de sua bifurcação. A traquéia supracarinal é seccionada.. O bloco pulmonar é removido e o “cuff” de átrio esquerdo e as artérias pulmonares são seccionados. Os brônquios são seccionados proximalmente à traquéia para permitir o máximo de extensão. Os pulmões direito e esquerdo são identificados e armazenados separadamente em soro fisiológico a 4°C com gelo ao redor de invólucros estéreis, e colocados em isopor adequado para o transporte. Se o bloco coração-pulmões vai ser retirado, os vasos pulmonares não são seccionados. A traquéia é seccionada da mesma forma, e o bloco transportado. Uma descrição cirúrgica completa com todas as observações pertinentes que possam mais tarde se correlacionar com a função do enxerto devem ser anotados.

#### **1.5.3.2. Cirurgia no Receptor**

A cirurgia no receptor e o implante foram extensamente explorados (PASQUE et al., 1990; SUNDARESAN et al., 1995; MEYERS e PATTERSON,

1998). Os pacientes selecionados para o transplante pulmonar são, normalmente, pacientes ambulatoriais que serão chamados ao hospital assim que um doador adequado for identificado. Uma avaliação pré-operatória das condições clínicas atuais do paciente será realizada pela equipe de transplante. O paciente é preparado para a cirurgia, com acesso venoso central, acesso das artérias radial e femoral, sonda vesical, e cateterização da artéria pulmonar. A intubação oro-traqueal deve ser realizada com uma sonda de duplo lúmen, para ventilação pulmonar independente. O posicionamento correto do tubo deve ser verificado pela ausculta pulmonar e por fibrobroncoscopia (quando indicado). No caso de transplante unilateral, o paciente deverá ser colocado em decúbito lateral, como para uma toracotomia antero-posterior convencional. A região inguinal deverá ser exposta e preparada para o acesso dos vasos femorais, em caso de ser necessário colocar o paciente em circulação extra-corpórea. A toracotomia poderá ser iniciada assim que o cirurgião for comunicado que o pulmão do doador é adequado. A cavidade torácica é abordada por uma toracotomia póstero-lateral. O espaço pleural, o mediastino e o pulmão são inspecionados. É iniciada a ventilação pulmonar mono-pulmonar contralateral. Em caso de haver hipoxemia pelo “shunt” causado pela atelectasia do pulmão que está sendo operado, este poderá ser ventilado intermitentemente, ou a artéria pulmonar poderá ser clampeada temporariamente. A artéria pulmonar e as veias pulmonares deverão ser abordadas por via intra-pericárdica, posteriormente ao nervo frênico. A dissecação do brônquio deverá ser feita com todo o cuidado para evitar a desvascularização do mesmo. Antes de completar a pneumonectomia a artéria pulmonar é clampeada temporariamente (cuidado deve ser tomado de se verificar que o catéter de “Swan-Ganz” não esteja do mesmo lado). Neste momento, a

pressão da artéria pulmonar, a saturação de oxigênio, e os dados hemodinâmicos são medidos e avaliados, para determinar se a ventilação e perfusão do pulmão contralateral é suficiente para a adequada oxigenação e estabilidade hemodinâmica durante o procedimento. Se houver hipóxia ou pressão elevada em cavidades cardíacas direitas, drogas como o nitroprussiato de sódio ou prostaglandina E1 poderão ser necessárias. Nos pacientes que continuam a apresentar dessaturação de oxigênio, pressões elevadas em câmaras direitas, ou hipotensão, são colocados em “bypass” femoro-femoral. Na maioria dos casos, se prefere um “bypass” cardio-pulmonar parcial e hipotermia moderada, mantendo o coração batendo e uma pressão pulsátil. O “bypass” é encerrado no momento em que o pulmão do doador estiver implantado e se mostrar funcional. Assim que o pulmão do doador chegar, a artéria pulmonar e as veias pulmonares superiores e inferiores são seccionadas, assim como o brônquio. As artérias brônquicas têm seu sangramento controlado através de eletrocoagulação ou ligaduras. O pulmão é retirado, tendo-se o cuidado de colher material do brônquio para bacteriologia e cultura, para auxiliar na antibioticoterapia pós-operatória. O pulmão do doador, neste momento, é preparado para o implante. É coletada secreção do brônquio do doador para bacteriologia e cultura. O resfriamento do pulmão (isquemia) é realizado também durante todo o procedimento de implante. As anastomoses são realizadas entre as veias pulmonares e o “cuff” atrial do receptor, os brônquios, e as artérias pulmonares. A técnica de anastomose brônquica pode ser término-terminal com sutura contínua na porção membranosa e em figura de “oito” na porção cartilaginosa, com ou sem proteção de gordura pericárdica, conforme descrita por DATE H, et al. em 1995, ou de “telescopagem” descrita por VEITH e RICHARDS em 1970. Esta última consiste em “telescopar” discretamente o

brônquio do doador para dentro do brônquio do receptor, e realizar a sutura em figura de “oito” em toda a anastomose, envolvendo-a ou não com gordura pericárdica ou tecido peri-brônquico. O brônquio do doador é ressecado para ficar o mais curto possível. Antes de completar a anastomose entre as artérias, o clamp atrial esquerdo é aberto para permitir fluxo retrógrado do ar. As anastomoses vasculares são inspecionadas para verificar se há sangramento, e anastomose brônquica para verificar se há vazamento de ar. Ao término do transplante, é realizada uma fibrobroncoscopia para verificar se a anastomose está patente, se não houve angulação ou torção da mesma. Nos pacientes em que a circulação extra-corpórea se faz necessária, a canulação arterial e venosa é realizada após a heparinização sistêmica.

O transplante pulmonar bilateral seqüencial é realizado com o paciente em posição supina, através de uma toracotomia transversa bilateral no quarto espaço intercostal. O esterno é seccionado transversalmente, com ligadura das artérias mamárias internas. A retirada dos doadores e o implante nos receptores são realizados de maneira análoga àquela descrita para o transplante pulmonar unilateral. Se houver uma diferença significativa na cintilografia pulmonar perfusional e ventilatória no pré-operatório, o pulmão com pior função é transplantado primeiro. No momento em que o novo pulmão tiver função adequada, o segundo é transplantado. Uma descrição cirúrgica detalhada do ato deve ser realizada, contendo o tempo de isquemia, a resposta hemodinâmica ao clampeamento pulmonar, alterações anatômicas e funcionais no decorrer do procedimento, e a fisiologia pulmonar imediatamente após o implante.

#### **1.5.5. Drogas usadas na imunossupressão**

### **1.5.5.1. Ciclosporina A**

A ciclosporina A foi isolada pela primeira vez em 1970 e isto foi feita a partir de duas cepas de fungos, uma do *Cylindrocarpon lucidum* e outra do *Tolyclapodium inflatum gams*. A ação dessa droga manifesta-se através da inibição da função do linfócito T, que passa a apresentar atividade mínima sobre os linfócitos B. Ela faz isso inibindo a produção da IL-2, que é necessária para induzir o linfócito T a diferenciar-se em citotóxico como resposta ao aloantígeno.

A absorção da ciclosporina A é lenta e incompleta se administrada por via oral, levando nesse caso, de uma a oito horas para atingir níveis plasmáticos. Quando em concentração de 500 ng/mL, 58% dessa droga está associada a eritrócitos, 4% a granulócitos, 5% a linfócitos e o restante (33%) aparece distribuído no plasma. O fígado é o maior sítio de eliminação da ciclosporina A, conseqüentemente, alterações na função hepática retardam a depuração dessa droga. Os efeitos adversos da ciclosporina A podem ser classificados em duas categorias: gerais e específicas. Entre as gerais estariam incluídos os riscos da imunossupressão representados pelas infecções e pelo desenvolvimento de neoplasias, principalmente os linfomas e doenças linfoproliferativas. Entre os efeitos específicos estariam as alterações de função renal, a hepatotoxicidade, as parestesias, os sintomas gastrintestinais, a hiperplasia gengival, a hipertensão arterial sistêmica, os tremores e o hirsutismo (MENKIS, 1995).



### **1.5.5.2. Azatioprina**

A Azatioprina é uma N-metil-nitroimidazolil tiopurina sintetizada no começo da década de cinquenta. Ela ocupou, juntamente com os corticosteróides, posição de destaque na imunossupressão desde o início dos anos sessenta até o advento da ciclosporina A.

A Azatioprina é inibidora da síntese de DNA e RNA e, por conseguinte, bloqueia a resposta proliferativa dos linfócitos já sensibilizados. Ela inibe também os linfócitos B. Apesar de sua biodisponibilidade sistêmica oral ser de somente 18%, a fração de azatioprina absorvida antes da conversão para 6-mercaptopurina é de 41% a 44% (GRUBER et al.,1991).

A mielossupressão induzida pela Azatioprina ocorre entre o sétimo e o décimo-quarto dia após o transplante. A consequência mais importante desse processo é a leucopenia, embora a trombocitopenia e outras alterações hematológicas possam ocorrer. A monitorização dos efeitos da droga é feita através da contagem do número de leucócitos no sangue periférico. A contagem total deve estar próxima de 4 a 5 mil/mm<sup>3</sup>.

### **1.5.5.3. Corticosteróides**

Embora ainda sejam utilizados na profilaxia da rejeição, os corticosteróides perderam a posição de destaque que ocuparam no início da prática do transplante renal na década de sessenta, permanecendo, no entanto, como a droga de escolha para tratamento

dos episódios de rejeição (BRIGGS,1991).

A potência imunorreguladora é diferente entre os diversos tipos de corticosteróides e não se correlaciona com a atividade antiinflamatória. O uso de dexametasona para imunossupressão crônica, por exemplo, foi associado ao aumento da perda do enxerto (BENNETT,1979), por isso, a prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona são mais utilizadas nos transplantes. Estes agentes possuem menor atividade mineralocorticóide que o cortisol e, conseqüentemente, fazem menor retenção de sódio e água. A longa duração de sua ação (12 a 36 horas) permite uma só ingesta diária e uma melhor recuperação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal.

O mecanismo de ação dos corticosteróides parece envolver a penetração da molécula esteróide através da superfície da membrana celular e a sua ligação a um receptor intracitoplasmático específico, ocorrendo, posteriormente, a translocação do complexo receptor-esteróide para dentro do núcleo, onde o complexo se liga ao DNA. A interação subsequente entre o DNA e o complexo modifica a transcrição do RNA mensageiro. Algumas evidências sugerem que os corticosteróides agem na fase precoce da resposta imune. Os alvos iniciais parecem ser o macrófago e as células acessórias dos monócitos, já que os esteróides inibem a síntese de IL-1 codificada no RNA mensageiro. Na ausência de IL-1 não ocorre a sinalização para a indução da cascata imunológica, porque é inibida a produção de linfocinas, como a IL-2, essenciais para continuar a proliferação

dos linfócitos T ( CHAN et al.,1990). Se existe uma possível associação entre doses altas de corticosteróides e complicação brônquica, trata-se de assunto bastante controverso. A evolução dos estudos sobre a influência do uso de corticosteróides na anastomose brônquica parece mostrar esta é mínima(COURAUD e NASHEF, 1995; LIMA et al. , 1981; CALHOON et al. , 1992).

#### **1.5.5.4. Anticorpos Policlonais e Monoclonais**

##### *1.5.5.4.a. GLOBULINA ANTILINFOCÍTICA E ANTITIMOCÍTICA*

METCHNIKOFF, em 1988, foi o primeiro a preparar o soro antilinfocítico, injetando em cobaias, preparações de linfonodos de camundongos e coelhos; mas foram WOODRUFF e ANDERSON que, em 1963, demonstraram que o uso terapêutico desse soro prolonga a sobrevida dos enxertos de pele. Em 1967, STARZL acrescentou a globulina antilinfocítica aos esquemas de imunossupressão para prevenção e tratamento da rejeição.

As preparações antilinfocíticas são produzidas pela imunização de animais de laboratório, geralmente coelhos e cavalos, com células linfóides humanas, tais como linfoblastos e timócitos cultivados. Como a atividade imunossupressora reside exclusivamente na fração IgG, ela é isolada e denominada globulina antilinfocítica (GAL) ou antitimocítica (GAT). Embora as preparações obtidas de coelhos pareçam mais potentes e menos imunogênicas que os produtos eqüinos, a eficácia clínica e a taxa de complicações observadas

foram semelhantes (CHAN et al.,1990).

A capacidade de destruir os linfócitos “in vitro”, a de evitar a rejeição e a de causar linfopenia “in vivo” sugerem que os anticorpos policlonais causam imunossupressão através da lise de linfócitos, mediada pelo complemento. A captação e a depuração dos linfócitos feitas pelo sistema reticuloendotelial através da captação das células opsonizadas pelo soro antilinfocítico também sugerem o mesmo mecanismo de imunossupressão ( BURDICK, 1992).

A incidência e a severidade dos efeitos colaterais no uso do soro antilinfocítico dependem do tipo de animal utilizado para produzir a preparação, do grau de purificação dessa, da dosagem e da duração do tratamento. A primeira dose pode ser associada à febre e a calafrios que podem ser mediados pela liberação de citocinas durante a lise dos linfócitos (CHAN et al.,1990).

#### *1.5.5.4.b. ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-CD3*

Depurar o soro antilinfocítico ou antitimocítico para que se ligasse especificamente aos linfócitos, sem desencadear a formação de outros anticorpos, parecia bastante difícil. A aparente solução para este problema veio com o advento do anticorpo monoclonal.

O anti-CD3 ou OKT3 é um anticorpo IgG2a especificamente dirigido contra o complexo CD3 na superfície dos linfócitos T pós-tímicos maduros. O CD3 consiste em três a cinco subunidades glicoproteicas que são adjacentes ao receptor da célula T envolvido no reconhecimento de antígeno. Três mecanismos de ação têm sido

postulados para o anti-CD3: (1) a opsonização das células T circulantes pelo anti-CD3, a qual provoca uma rápida eliminação dessas pelo sistema reticuloendotelial no fígado e baço. (A evidência disso é que os linfócitos T começam a desaparecer em um minuto após a administração do anti-CD3 e estão completamente depletados em uma hora.); (2) a remoção do complexo CD3 da membrana da superfície das células T, sem causar depleção dos linfócitos T circulantes, o que torna as células T imunologicamente não funcionantes; (3) a inibição da função das células T localizadas dentro do aloenxerto (CHAN et al.,1990).

Calafrios e febre são reações comuns após a primeira dose de anti-CD3 e decorrem da liberação de linfocinas no sangue periférico. Cefaléia, diarreia, síndrome de meningite asséptica, pancitopenia e linfadenopatia também podem ocorrer. Broncoespasmo e edema pulmonar são vistos, especialmente nos pacientes com sobrecarga hídrica (COSIMI e DELMONICO, 1992).

### **1.5.6 Complicações infecciosas**

As infecções mais frequentes em transplantes de pulmão, especialmente durante os primeiros cem dias após a cirurgia, são as bacterianas (MAURER et al.,1992). Em 1995, BANDO et al., confirmaram que esse tipo de infecção é a causa mais frequente de morte nesse período. Eles declaram ainda que, na fase mais tardia, as infecções bacterianas estão presentes principalmente nos

pacientes que desenvolvem a síndrome de bronquiolite obliterante. Considerada a forma de apresentação da rejeição crônica, a bronquiolite obliterante está presente em 30 a 40% dos receptores de transplante de pulmão, representando um fator limitante da sobrevida a longo prazo (BANDO et al.,1995).

A infecção por citomegalovírus ocorre em cerca de 70% do receptores de transplante de pulmão, geralmente entre a quarta e a oitava semana do pós-operatório, e casos de pneumonia têm sido relatados em 45% dos transplantes cardiopulmonares. Esta é a infecção viral mais freqüente e a de maior morbidade e mortalidade (ANDERSON e JORDAN,1990).

A infecção fúngica, embora não seja a mais freqüente em transplantes, deve ser sempre lembrada e pesquisada no diagnóstico diferencial. Alguns serviços inclusive preconizam profilaxia para infecção por aspergilus (DALY e MCGREGOR, 1997). Em nosso meio, SALES em 1995 e TEIXEIRA em 1996, discutiram sobre os aspectos mais relevantes das infecções fúngicas em nossos pacientes transplantados de pulmão.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo principal**

Avaliar a incidência de complicações traqueobrônquicas nos pacientes submetidos a transplante pulmonar na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de novembro de 1989 a dezembro de 1999.

### **2.2. Objetivos secundários**

Correlacionar a ocorrência de complicações traqueobrônquicas com os seguintes fatores

- Técnica cirúrgica da anastomose brônquica.
- Tempo de isquemia do enxerto.
- Período do transplante (pré e pós o ano de 1993)
- Sexo do receptor.
- Idade do receptor.
- Complicações infecciosas do receptor.
- Diagnóstico primário do receptor.
- Episódios de rejeição aguda.
- Quantidade de pulsos de metilprednisolona a que o receptor foi submetido
- Lado do transplante.
- Transplante uni ou bilateral.
- Painel de células do receptor.

Estudar a sobrevida dos pacientes com complicação traqueobrônquica, correlacionando-a com a sobrevida global.

### **2.3. Hipótese de nulidade**

A hipótese de nulidade é que nenhum dos fatores estudados e citados no item 2.2.1 têm relação com a ocorrência da complicação brônquica.



### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

Foram estudados todos os casos de transplante pulmonar realizados no Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, no período de novembro de 1989 a dezembro de 1999, perfazendo um período de estudo de dez anos. Todos os pacientes tiveram acompanhamento desde o transplante até a ocorrência ou não do desfecho, bem como do tratamento instituído e seus resultados. Todos os dados demográficos dos pacientes foram coletados.

#### **3.1. Definição**

Entendemos por complicação da anastomose brônquica qualquer alteração da cicatrização da anastomose brônquica, visível a fibrobroncoscopia ou avaliada em tomografia computadorizada de tórax. Neste estudo foram considerados como “complicação” apenas os casos em que houve necessidade de intervenção clínica, seja dilatação brônquica, uso de endo-prótese, drenagem pleural ou reintervenção cirúrgica. Portanto, os casos com alterações isquêmicas sem repercussão clínica não estão incluídos.

#### **3.2. Classificação**

Em 1992 foi proposta por Couraud uma classificação da cicatrização da anastomose brônquica baseada em achados de fibrobroncoscopia, modificada por Shennib H e Massard G em 1994, descrita no Quadro 6. A primeira se restringe a uma classificação endoscópica; a segunda, é mais abrangente, pois inclui a tomografia computadorizada, para que possam ser avaliadas alterações além da mucosa com área de isquemia ou necrose, pois muitas vezes, lesões

como abscessos peri-anastomóticos, fístulas mediastinais, ou comunicação com estruturas vasculares vizinhas, poderão passar despercebidas se apenas a fibrobroncoscopia for usada como critério. No acompanhamento dos casos de complicação, notamos que há superposição e mudanças nas classificações proposta até o momento, durante a evolução do paciente, portanto, optamos por não utilizá-las.

#### Quadro 6 - Classificação proposta para complicação das anastomoses

---

1. Sem necrose (cicatização primária de mucosa a mucosa)
  2. Ulceração ou granulação
    - a. Ulceração de mucosa ( <50% da circunferência)
    - b. Ulceração de mucosa ( >50% da circunferência)
    - c. Granulação de mucosa (<50% redução da luz do diâmetro da via aérea )
    - d. Granulação de mucosa (>50% redução da luz do diâmetro da via aérea )
  3. Necrose Parcial.
    - a. Necrose submucosa e da cartilagem (<50% da circunferência)
    - b. Necrose submucosa e da cartilagem (>50% da circunferência)
    - c. Cicatrização por granulação(<50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
    - d. Cicatrização por granulação(>50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
  4. Necrose Total.
    - a. Necrose total (<50% da circunferência)
    - b. Necrose total (>50% da circunferência)
    - c. Cicatrização por granulação(<50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
    - d. Cicatrização por granulação(>50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
  5. Estenose e Malácia.
    - a. Estenose fibrótica (<50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
    - b. Estenose fibrótica (>50% redução da luz do diâmetro da via aérea)
    - c. Malácia da anastomose (restrita a anastomose e 1cm distal e proximal à mesma)
    - d. Malácia difusa ( envolvendo toda a via aérea proximal – do doador)
- 

Adaptado de SHENNIB E MASSARD,1994.

### **3.3. Critérios diagnósticos e exames realizados para verificação da**

## **complicação**

### **3.3.1. Radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior**

Realizado diariamente no leito, no período pós-operatório imediato, e sempre que necessário. Associado ao quadro clínico do paciente, poderia orientar novos exames a serem realizados.

### **3.3.2. Fibrobroncoscopia**

A fibrobroncoscopia foi realizada de forma rotineira no pós-operatório imediato, em sete dias, e na suspeita de alguma complicação (rejeição aguda, isquemia brônquica, infecção, ou outras). O procedimento era realizado no bloco cirúrgico, com técnica asséptica, executada por um dos três cirurgiões da equipe de transplante. O paciente era monitorizado com oximetria de pulso e recebia oxigênio por catéter nasal. Neste procedimento, a anastomose do brônquio era inspecionada quanto à presença de sinais isquêmicos, tecido de granulação, deiscência parcial ou total e de estenose concêntrica ou malácica. Posteriormente, fazia-se LBA e três alíquotas de 10 ml eram encaminhadas para exame bacterioscópico, exame bacteriológico, pesquisa e cultivo de fungos e para pesquisa de efeito citopático viral. Para a bacterioscopia era usada a coloração pelo método de Gram e Ziehl-Neelsen. A bacteriologia utilizava método de cultura qualitativa e o antibiograma era feito segundo Kirby-Bauer. A pesquisa de fungos era realizada com clarificação com hidróxido de potássio (KOH) e coloração pela prata metenamina. A amostra era

cultivada em micosele a 25°C e 37°C. Para a pesquisa de efeito citopático viral, o LBA era corado pelos métodos de Papanicolaou e May-Grunwald-Giemsa.

Finalmente, era realizada a biópsia transbrônquica, quando indicada, sem emprego de fluoroscopia e sem número padronizado de fragmentos. Este material era encaminhado para exame histopatológico.

### **3.3.3. Tomografia computadorizada de tórax**

Sempre que, pela radiologia e fibrobroncoscopia houvesse suspeita ou evidência de complicação brônquica, foi realizada tomografia axial computadorizada de tórax, principalmente para avaliação da área peri-anastomótica, não visível à fibrobroncoscopia.

## **3.4. Possíveis fatores relacionados à complicação da anastomose brônquica**

Foram estudados possíveis fatores implicados na ocorrência de complicação da anastomose brônquica, listados a seguir:

### **3.4.1 – Tempo de isquemia**

O tempo de isquemia, isto é, o tempo que decorre entre a retirada do órgão do doador e o transplante no receptor, foi dividido em maior e menor do que 4 horas. Toda vez que o tempo de isquemia foi maior do que 4 horas, considerou-se tempo de isquemia

prolongado. Este tempo foi definido com base nos estudos de viabilidade pulmonar, os quais demonstram que, após este período, as alterações degenerativas tornam-se mais intensas (MATSUZAKI et al., 1993).

### **3.4.2. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica**

Houveram dois períodos distintos na técnica de anastomose brônquica: nos primeiros transplantes, foi usada técnica de anastomose término-terminal, com pontos separados, usando fio de prolene 0000, e envolvimento da anastomose com gordura pericárdica. Nos três primeiros transplantes, foi usado o omento para envolver a anastomose, conforme técnica descrita por MORGAN e cols. em 1983. A partir do vigésimo transplante, optou-se por realizar a anastomose com telescopagem brônquica, conforme descrita por VEITH FJ e RICHARDS K. em 1970, e utilizada pelo grupo de San Antonio, no Texas, desde 1991 (CALHOON JH, GROVER FL, et al., 1991), com o uso de sutura interrompida com fio polipropilene (prolene-Ethicon) ou polidioxanona (PDS, Ethicon), também usando gordura pericárdica para proteção da anastomose. As técnicas cirúrgicas de retirada dos órgãos e de implante estão descritas em detalhes na introdução.

### **3.4.3. Episódios de rejeição aguda**

Foi avaliada a ocorrência de rejeição aguda (conforme definida na introdução), correlacionando-a com a complicação, bem como o

número de episódios de rejeição aguda, comparando-os com a ocorrência de complicação da anastomose brônquica.

#### **3.4.4. Período: Divisão do transplante em dois períodos- até 1993 e após 1993**

Estabelecemos um período divisório para os primeiros cinco anos de transplante, e os cinco anos subseqüentes, com o intuito de avaliar o fator “experiência do serviço” na ocorrência da complicação; desta forma, pudemos avaliar nossa curva de aprendizado, a exemplo das publicações mundiais sobre transplantes (Registry for the International Society for Heart and Lung Transplantation – sixteenth annual report - 2000).

#### **3.4.5. Pulsos de metilprednisolona e complicação**

Foram avaliados o fator uso de metilprednisolona para tratamento de rejeição e ocorrência de complicação, e também a quantidade de pulsos a que os pacientes foram submetidos e ocorrência de complicação.

#### **3.4.6. Infecções e complicação brônquica**

A ocorrência de infecções bacterianas, fúngicas, e por citomegalovírus foram correlacionadas com a ocorrência de complicação brônquica.

#### **3.4.7 . Outros possíveis fatores de risco**

Correlacionamos a idade do receptor com a complicação, o lado do transplante e complicação, o fato do transplante ser unilateral ou bilateral, e o estado do painel de células do receptor com a complicação.

### **3.5. Análise estatística**

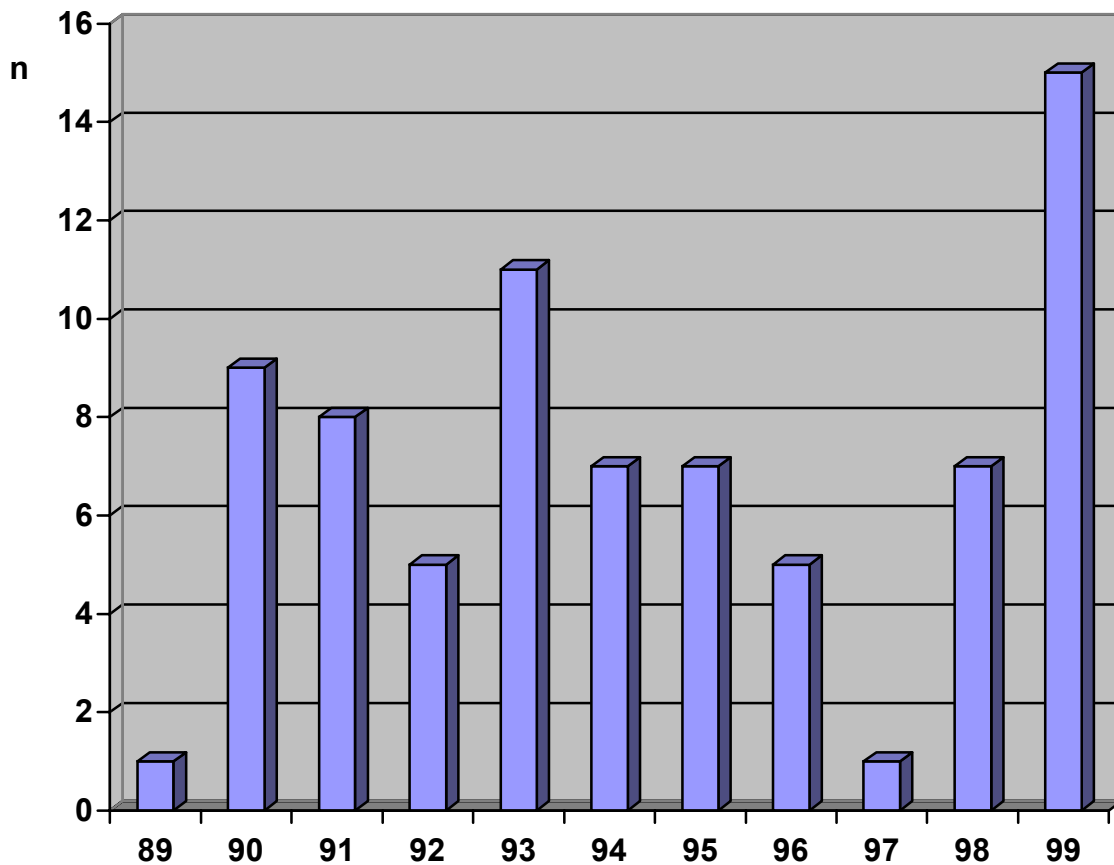
Os dados foram digitados e processados com o auxílio do programa estatístico SPSS v8.0 (“Statistical Package for Social Sciences”).

Os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da complicação brônquica foram avaliados através do cálculo do risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para a comparação de variáveis categóricas entre os pacientes com e sem complicação da anastomose brônquica. A significância dos testes de hipótese (valor de  $p$ ) é apresentada para cada teste. Para fins de interpretação, assumiu-se  $p < 0,05$  como significativo. Para análise de sobrevida foi utilizada a curva de sobrevida atuarial pelo método de Kaplan-Meier, e as diferença estatística entre curvas de sobrevida foram analisadas através dos testes de significância para diferenças de sobrevida pelo método de LogRank.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Dados demográficos

No período de novembro de 1989 a dezembro de 1999 foram realizados setenta e seis transplantes pulmonares na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A média de transplantes por ano foi de 7,6, variando de 1 a 15. O número de transplantes realizados a cada ano está ilustrado na Figura 1.



**Figura 1 - Número de transplantes pulmonares realizadas a cada ano no período de 10 anos (1989 – 1999).**

Dos setenta e seis pacientes estudados, 28(36,8%) eram dos sexo



feminino, e 48 (63,2%) do sexo masculino. A idade mínima foi de 11 anos, a máxima de 68 anos, com média de 50,08 anos (SD=13,21). O grupo sanguíneo mais freqüente do receptor foi o O+, com 33 pacientes (43,4%), seguido do A+(32=42,1%), AB+(4=5,3%), O-(3=3,9%), e o B+(2=2,6%). O lado esquerdo foi o transplantado em 48 pacientes (63,1%) , seguido do direito em 24 (31,6%), e do transplante bilateral seqüencial em 4 pacientes (5,3%). As variáveis estão ilustradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra de 76 transplantes pulmonares.  
 Variáveis contínuas = média  $\pm$  dp  
 Variáveis categóricas =freqüência ( números absolutos)

<b>Parâmetro</b>	<b>Resultados</b>
Idade	50,1( $\pm$ 13,2)
Sexo (M / F)	28 / 48
<i>Grupo Sanguíneo (O+,A+,AB+,O-,B+)</i>	33 / 32 /4 / 3 / 2
Lado (E,D,Bilateral)	48 / 24 / 4
Tempo de isquemia	145,5( $\pm$ 73,2)

**M = maculino, F= feminino, E= esquerdo, D= direito,**

A patologia primária mais freqüente foi a Fibrose Pulmonar , com 40 pacientes (52,6%), seguida do Enfisema Pulmonar com 30(39,47%), a Hipertensão Pulmonar Primária com 2(2,6%), bronquiectasias com 2 (2,6%), linfangioliomatose com 1(1,3%) e bronquiolite obliterante com 1(1,3%), ilustrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Indicações (patologias primárias) de transplante pulmonar

<b>Patologia</b>	<b>Total (%)</b>
Fibrose pulmonar	40 (52,6%)
Enfisema Pulmonar	30 (39,5%)
Hipertensão Pulmonar primária	2 (2,6%)
Bronquiectasias	2 (2,6%)
Linfangioliomiomatose	1 (1,3%)
Bronquiolite obliterante	1 (1,3%)
<b>TOTAL</b>	<b>76 (100%)</b>

#### **4.2. Esquema de imunossupressão**

O esquema de imunossupressão apresentou muito pouca variação durante o período do estudo. Nos primeiros anos, a ciclosporina A e a metilprednisona eram utilizadas no pré-operatório; esta prática foi abandonada em 1994. No esquema de imunossupressão atual, a ciclosporina A é iniciada no período pós-operatório imediato, administrada por via endovenosa na dose de 2 mg/kg até o paciente iniciar a alimentação por via oral ou sonda nasointestinal. O objetivo é manter o nível sérico de ciclosporina A ao redor de 300 ng/mL (método FPIA-Laboratório Abbott). Neste momento também é iniciada a administração de azatioprina na dose de 1 a 2mg/kg por via endovenosa, com objetivo de manter a contagem dos leucócitos ao redor de 4000 / mm<sup>3</sup>(limite inferior). Posteriormente é iniciada prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia e mantida até o sexto mês do pós-operatório. Esta dosagem é reduzida para 0,2 mg/kg/dia após este período.

Os episódios de rejeição aguda foram tratados em regime de pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 500 a 1000 mg ao dia, durante três dias consecutivos. Após, era reiniciada prednisona na dose de 1mg/kg/dia e reduzida no decorrer de duas semanas até a dosagem utilizada previamente pelo paciente.

O diagnóstico de rejeição córtico-resistente era feito quando as alterações histológicas ou/e clínico-radiológicas de rejeição persistiam a despeito do tratamento com metilprednisolona durante três dias consecutivos. Neste momento, era descartada a possibilidade de ser uma infecção a responsável pela ausência de melhora do paciente, e era instituída a terapêutica com droga citolítica. O tratamento era feito com GAL ou GAT na dose de 15 mg/kg/dia, durante 14 dias. O uso de uma ou outra imunoglobulina ficou na dependência de qual delas estava disponível no momento do diagnóstico. Nos casos considerados não responsivos, isto é, em que persistiam as alterações clínico-radiológicas a despeito do uso de anticorpo policlonal, era iniciada o uso de anticorpo monoclonal OKT3 na dose de 5mg/kg/dia durante 10 dias, desde que a possibilidade de ser infecção tivesse sido descartada. Nas situações em que não havia disponibilidade de globulina, o OKT3 também foi utilizado como primeira droga para tratar os episódios de rejeição córtico-resistente. A resposta às drogas eram avaliadas pela queda dos linfócitos circulantes para níveis inferiores a 5% do total de leucócitos .

### **4.3. Preservação pulmonar**

A preservação pulmonar foi realizada com dois litros de solução de Euro-Collins resfriada a 4°C, com injeção de prostaglandina E1 (500 a 1000µg) diretamente no tronco da artéria pulmonar imediatamente antes da parada cardíaco-circulatória.

### **4.4. Profilaxia antibiótica**

A antibiótico profilaxia foi usada de rotina em todos os transplantes, mais recentemente com o uso de cefepime e vancomicina. O uso destes agentes era mantido por vários dias, sendo o regime de antibiótico modificado de acordo com o resultado das culturas de secreção dos brônquios do doador e receptor. Nos pacientes com fibrose cística, também era feita profilaxia anti-pseudomonas, de acordo com seus exames de cultura de escarro prévios.

### **4.5. Incidência de complicação de anastomose brônquica**

Houve 12 complicações brônquicas que necessitaram intervenção em oitenta e uma anastomoses com risco(15,79%). Sete destas complicações evoluíram para estenose com necessidade de dilatações, das quais cinco necessitaram colocação de prótese endoluminal de silicone (Figura 3), e cinco necessitaram algum tipo de reintervenção cirúrgica(3 devido a deiscência total da anastomose, uma devido a fístula artério-brônquica, e uma devido a estenose intratável de maneira conservadora).

## 4.6. Possíveis fatores relacionados a complicações de anastomose brônquica

### 4.6.1. Tempo de isquemia

O tempo médio de isquemia do pulmão do doador foi de 145,49 minutos ( $\pm 73,2$ ), sendo de no mínimo 75, e, no máximo, de 450 minutos. Do total de complicações brônquicas, apenas duas (16,7%) ocorreram no grupo com tempo superior a quatro horas, e as 10 restantes (83,3%) no grupo com menos de quatro horas de isquemia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, conforme demonstrado na Tabela 3 (Teste Exato de Fischer com  $p=1,00$ ).

Tabela 3 - Complicação bronquica quanto ao tempo de isquemia, superior e inferior a quatro horas.

Tempo de Isquemia	Complicação				Total de pacientes N
	Sim		Não		
	N	%	N	%	
> 4 horas	2	16,7%	9	14,1%	11
< ou = 4 horas	10	83,3%	55	85,9%	65
TOTAL	12	100%	64	100%	76

Teste Exato de Fischer;  $p = 1,00$ .

### 4.6.2. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica e ocorrência de complicação

A técnica de telescopagem com envolvimento da anastomose com gordura pericárdica mostrou diferença estatisticamente significativa (Teste Exato de Fischer;  $p=0,005$ ) em relação à técnica de anastomose término-terminal utilizada anteriormente. Na primeira, houveram apenas 4 complicações em 51 pacientes (7,8%), enquanto que na segunda, houveram 8 complicações em 22 pacientes (36,36%), conforme a Tabela 4. Devido ao número pequeno de pacientes que foram submetidos a omentopexia (3), não analisamos este grupo no contexto. O fio de sutura usado mais recentemente pelo nosso grupo foi o pds .

Tabela 4 - Relação entre técnica cirúrgica e complicação da anastomose brônquica.

Técnica  Cirúrgica	Complicação				TOTAL
	Sim		Não		N
	N	%	N	%	
Anastomose término – terminal	8	66,7%	14	23%	22
Telescopagem	4	33,3%	47	77%	51
TOTAL	12	100%	64	100%	73

Teste Exato de Fischer;  $p=0,005$ .

#### 4.6.3 . Episódios de rejeição aguda

Houveram 132 episódios de rejeição aguda entre os 76 pacientes, sendo que 47,4% apresentaram 1 episódio, 27,6% apresentaram 2 episódios, 11,8% três episódios, e 8,3% apresentaram quatro episódios ou mais de rejeição aguda (grau A2 ou maior). Sete pacientes com complicação traqueobrônquica apresentaram apenas um episódio de rejeição, e cinco apresentaram mais de um. Quando comparados, os dois grupos não mostraram diferença estatisticamente

significativa (Teste Exato de Fischer ;  $p=0,756$ ), ilustrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Ocorrência de complicação e relação com episódios de rejeição.

Episódios de Rejeição	Complicação				TOTAL DE pacientes
	Sim		Não		
	N	%	N	%	N
Um	7	58,3%	32	50%	39
Mais de um	5	41,7%	32	50%	37
TOTAL	12	100%	64	100%	76

Teste Exato de Fischer ;  $p=0,756$ .

#### 4.6.4. Período anterior a 1993 e posterior a 1993

Trinta e quatro transplantes (43,6%) foram realizados até dezembro de 1993, e quarenta e dois (53,8%) de janeiro de 1994 a dezembro de 1999. Houve diferença estatisticamente significativa entre a incidência de complicação brônquica no período anterior ( 9 em 34 casos – 26,5%) e posterior (3 em 39 casos - 9,5%) a 1993 (teste exato de Fisher;  $p=0,037$ ) (Tabela 6).

Tabela 6 – Complicação brônquica x período do transplante.

Período do transplante	Complicação				Total de pacientes
	Sim		Não		
	N	%	N	%	N
≤1993	9	26,5%	25	63,5%	34
>1993	3	7,7%	36	92,3%	39
TOTAL	12	100%	61	100%	73

Teste exato de Fischer;  $p=0,037$

#### **4.6.5. Pulsos de metilprednisolona e complicação**

Em relação a quantidade de pulsos com metilprednisolona para tratamento de rejeição, todos os pacientes que tiveram a complicação foram submetidos a pelo menos um pulso; não houve diferença estatisticamente significativa entre a quantidade de pulsos e a ocorrência da complicação (teste exato de Fischer com  $p=0,58$ ).

#### **4.6.6. Infecções e complicação brônquica**

Vinte e um pacientes tiveram diagnóstico de pneumonia por citomegalovirus (26,9%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de pneumonia por citomegalovirus e a complicação brônquica (teste exato de Fischer com  $p=0,169$ ). Mais da metade dos pacientes tiveram pneumonia bacteriana ou sépsis com germe isolado (57,8%), sendo a *Pseudomonas* a mais frequente (19,2%). A *Candida albicans* foi o fungo mais frequentemente isolado (11,2%), seguido do *Aspergillus fumigatus* em 7 casos (6,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre quantidade de infecções bacterianas ou fúngicas e complicação.

#### **4.6.7. Outros fatores de interesse**

Quanto ao sexo dos receptores, 83,3% dos que apresentaram a complicação eram do sexo masculino, e 16,7% do sexo feminino; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois (teste exato de Fischer com  $p=0,068$ ) (Tabela 6). Não houve diferença significativa estatisticamente significativa para a média etária do grupo com e sem complicação. Não houve



diferença estatisticamente significativa entre o lado do transplante, ou se o transplante foi bilateral , e a ocorrência de complicação (38,4% do total de complicações foram nos transplantes realizados à esquerda, 46,2% à direita, e 15,4% nos bilaterais) . Também não houve diferença estatisticamente significativa entre o transplante unilateral ou bilateral (teste exato de Fischer com  $p=0,51$ ). Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre o painel de células do receptor estar negativo ou positivo em relação à complicação (teste exato de Fischer com  $p=0,20$ ).

Tabela 7 – Relação do sexo com complicação.

Sexo	Complicação				Total de pacientes
	Sim		Não		
	N	%	N	%	N
Masculino	10	83,3%	38	59,4%	48
Feminino	2	16,7%	26	40,6%	28
TOTAL	12	100%	64	100%	76

Teste Exato de Fischer; $p=0,192$

#### 4.7. Complicação e mortalidade

Não houve aumento de mortalidade no pós-operatório imediato no grupo com complicação traqueobrônquica. Três pacientes foram ao óbito devido à complicação (3,9%). Também, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes que apresentaram complicações traqueobrônquicas e os que não a apresentaram (log rank=2.01, com  $p=0,16$ ).

#### 4.8. Sobrevida geral

A taxa de mortalidade geral em 60 dias foi de 27,6%, sendo de 32,4% no período anterior a 1993, e de 23,8% no período após. A nossa sobrevida global (análise de Kaplan-Meier) em 1 ano foi de 42,75%, em 2 anos de 32,93%, em 3 anos de 26%, em 4 anos de 22,53% e em 5 anos de 17%. Quando comparamos dois períodos históricos, até 1993 a sobrevida era de 38,24%, 29,41%, 23,53%, 20,59% , e 14,71% (1,2,3,4 e 5 anos respectivamente); após 1993 até 1999, estes números ficaram em 46,8%, 36,48%, 28,30%, 24,25%, e 19,4%, nos mesmos intervalos. Notamos uma melhora na sobrevida entre os dois períodos, porém esta diferença não atingiu significância estatística (Log rank=0,26, p=0,61), com a curva de sobrevida e o comparativo entre os dois períodos ilustrados na Figura 2.

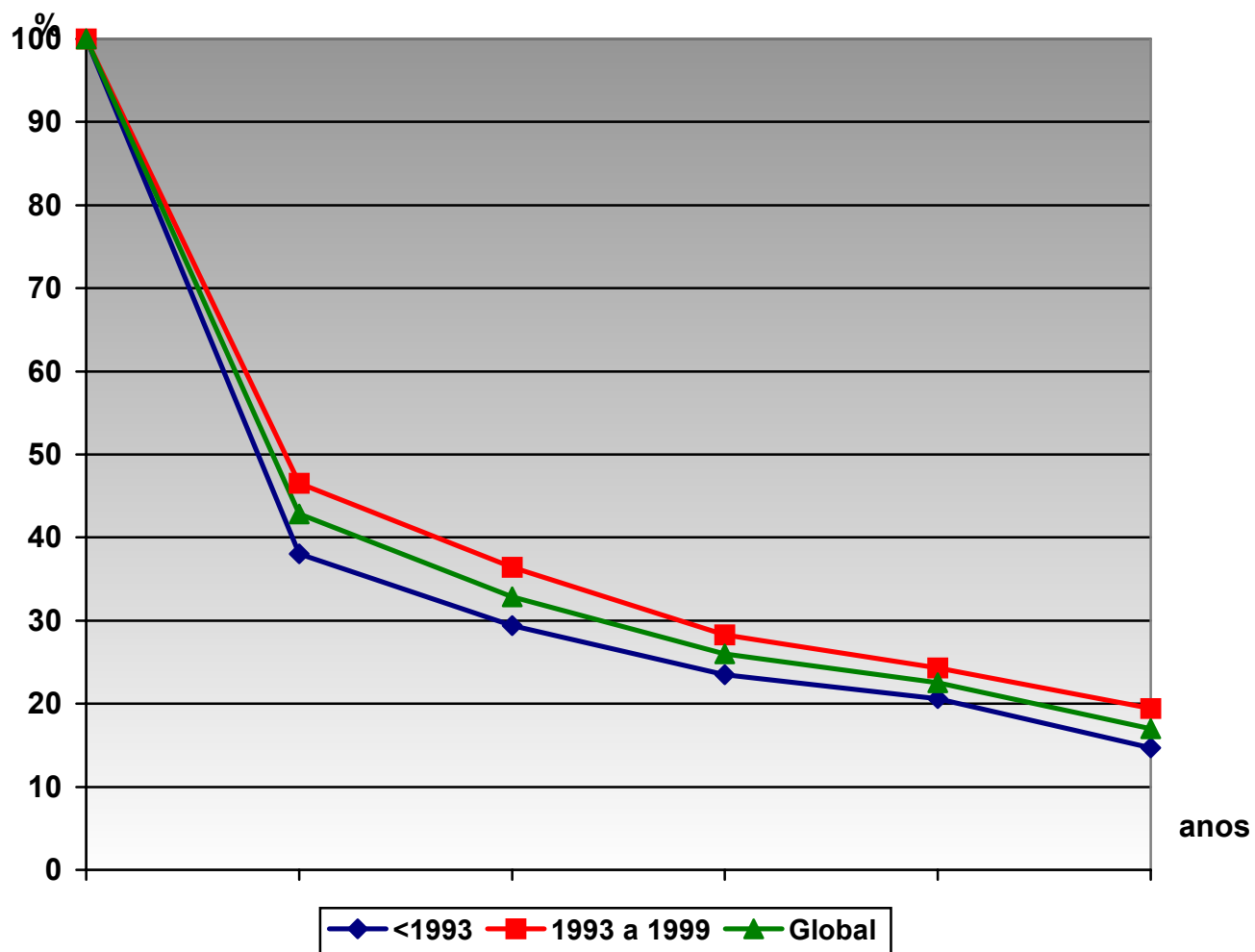


Figura 2 – Curva de sobrevida global e em dois períodos distintos dos transplantados de pulmão (Kaplan-Meier ) (LogRank=0,26; p=0,61).

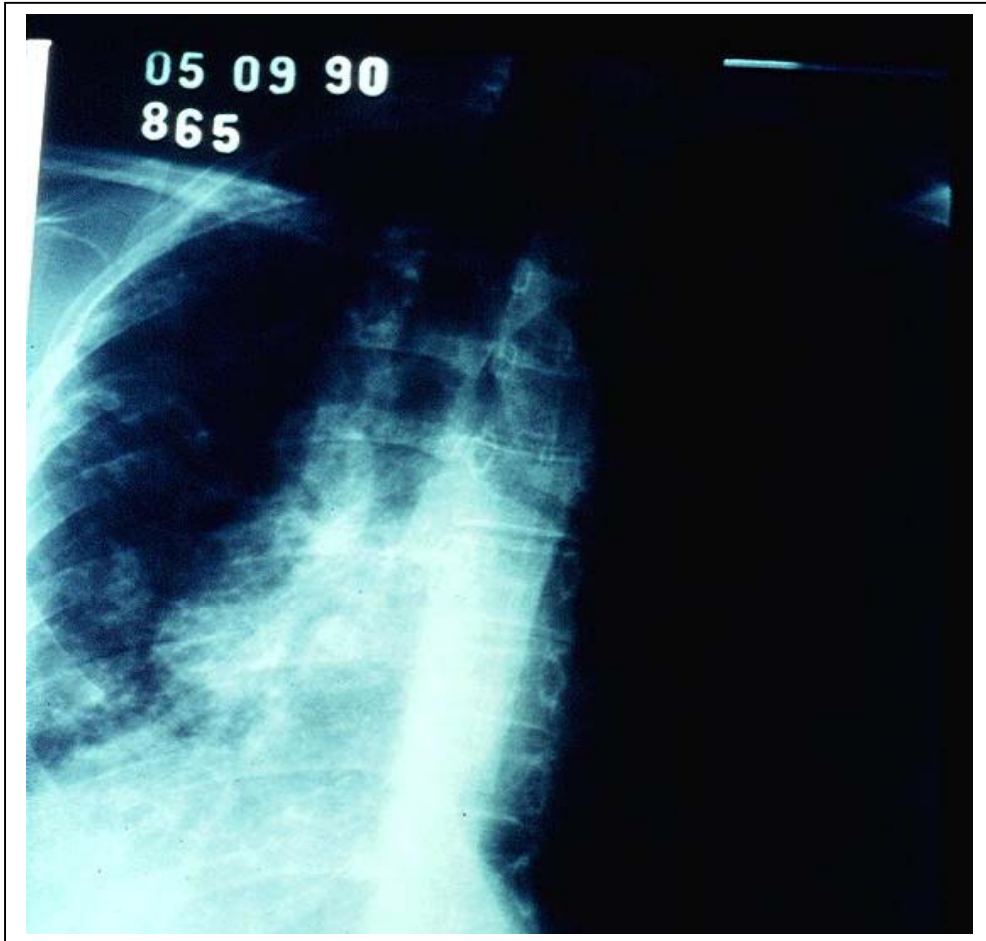
#### 4.9. Tratamento das complicações

Nos casos onde a deiscência parcial evoluiu para estenose, as dilatações repetidas e eventualmente a colocação da endoprótese de silicone mostraram-se tratamentos adequados, com resolução total do problema em 5 pacientes (exemplos nas Figuras 3,4, e 5). Em três pacientes, realizamos apenas sessões de dilatação. Três pacientes necessitaram reintervenção devido a deiscência total

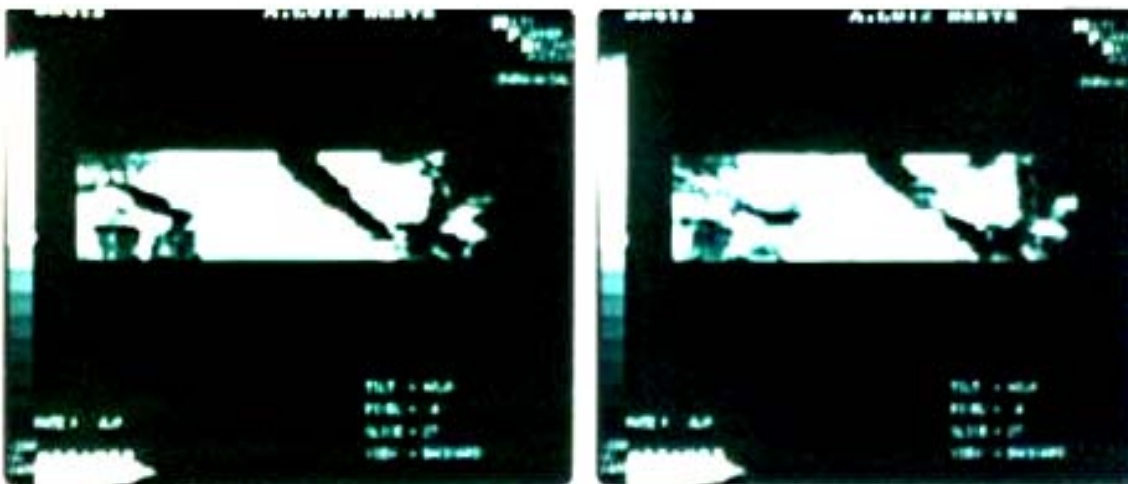
da anastomose com pneumomediastino (Figuras 6 e 7) . Todos evoluíram para o óbito devido à complicação. Um paciente foi reintervido devido à angulação quase total da anastomose , e outro foi reintervido devido à deiscência com fístula artério-brônquica (Figuras 8,9,10 e 11).



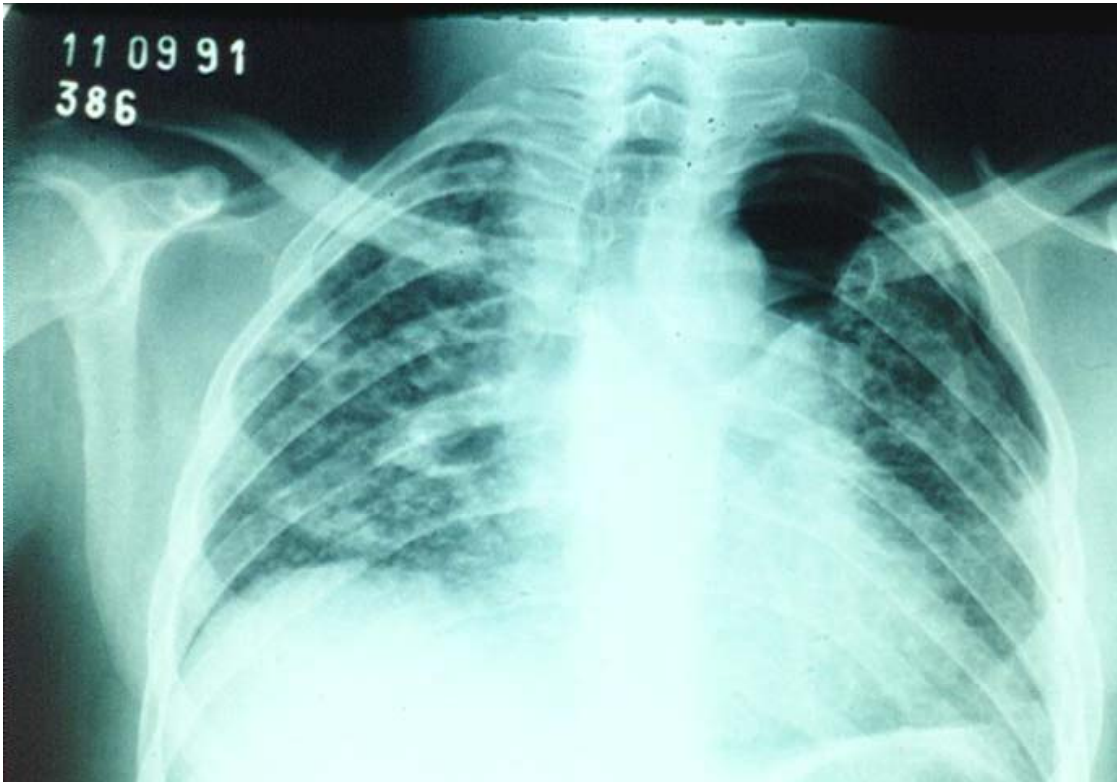
**Figura 3 – Prótese de silicone na ponta do broncoscópio rígido**



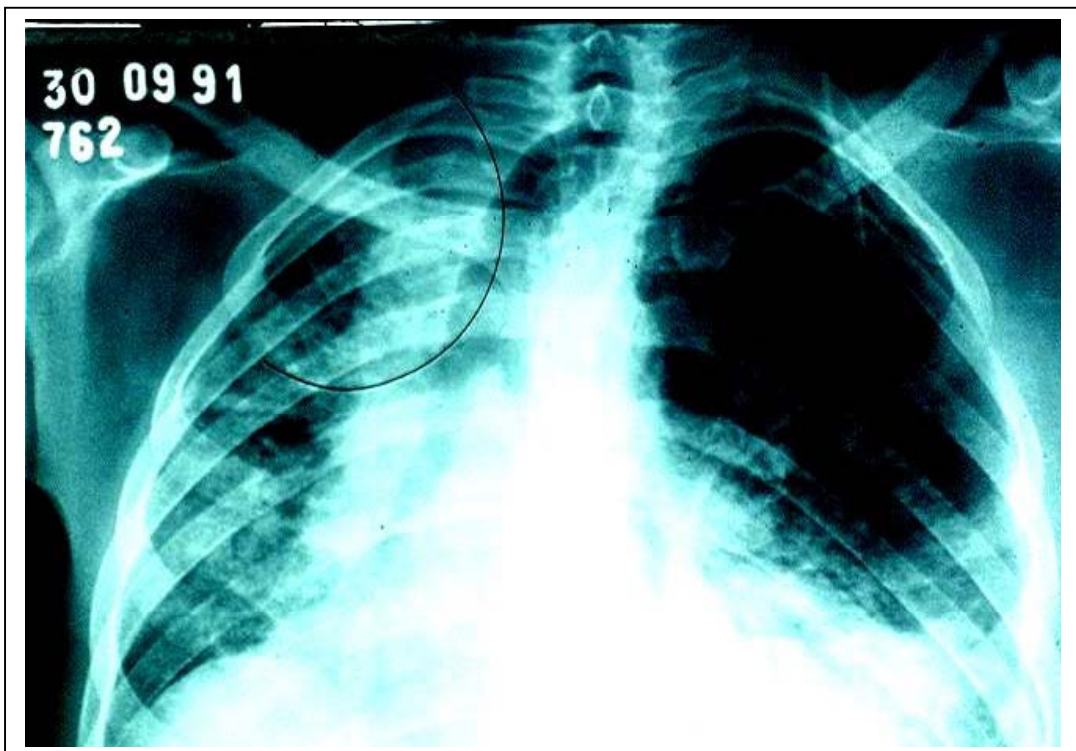
**Figura 4 – Estenose do brônquio principal esquerdo-hiperinsuflação pulmonar**



**Figura 5 – Prótese de silicone colocada em área de estenose brônquica**



**Figura 6 – Paciente com fibrose pulmonar submetido a tx a esquerda**

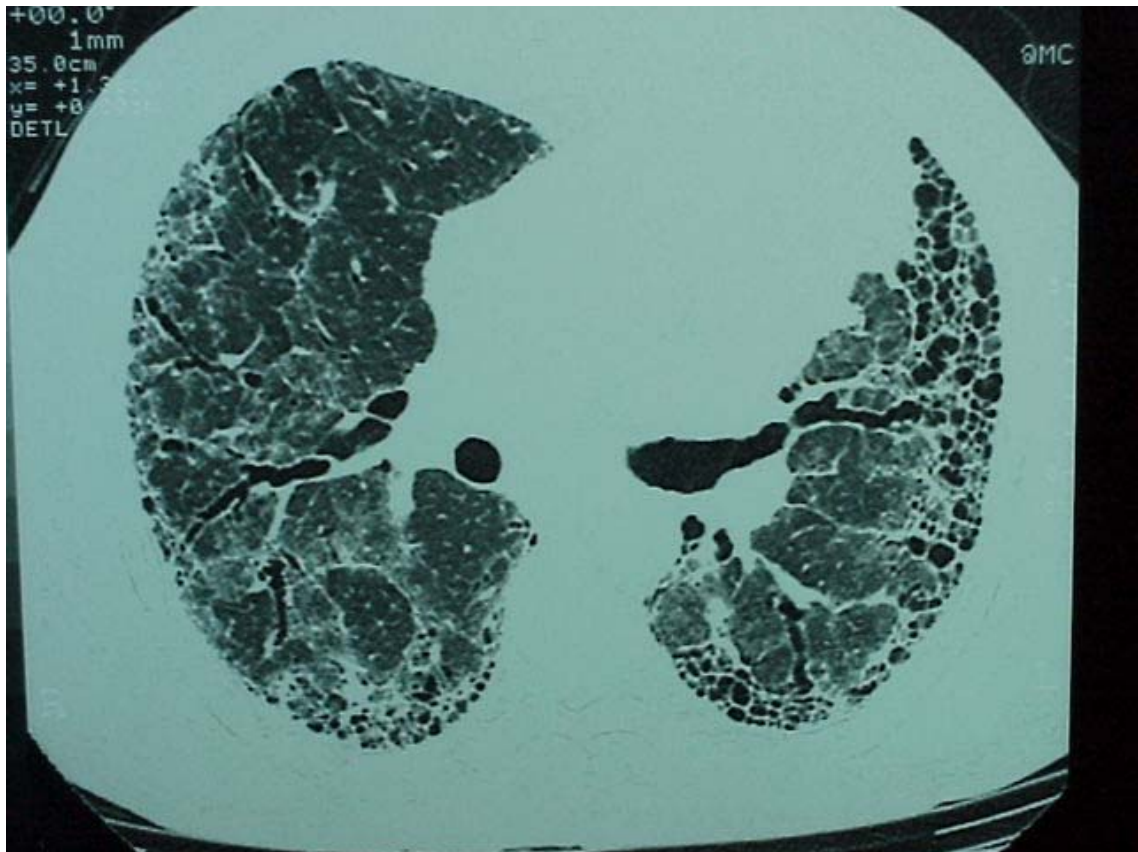


**Figura 7 – Deiscência total de anastomose à esquerda**

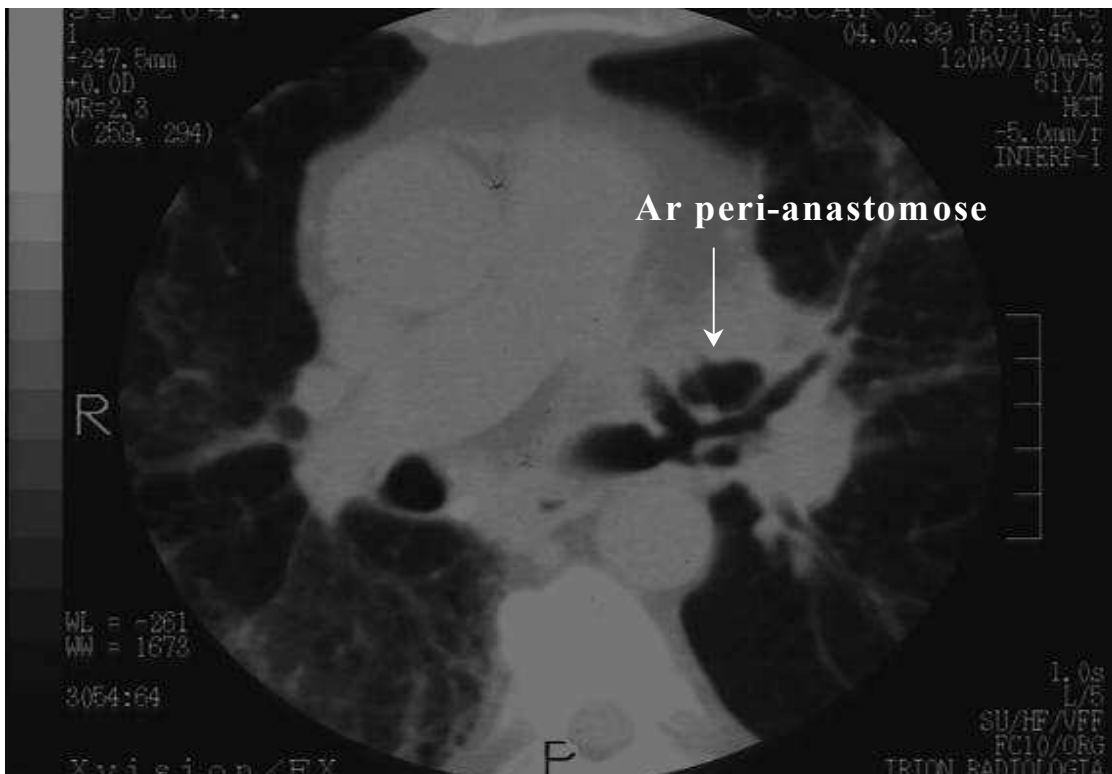
#### **4.10. Descrição dos casos mais relevantes quanto ao tratamento da complicação:**

##### **4.10.1. Caso 1: O.B.A., 62 anos, masculino**

Submetido a transplante unilateral de pulmão esquerdo por fibrose pulmonar em 18/01/1999 (Figura 8), apresentou, no 16º isquemia severa na linha de sutura e deiscência parcial da anastomose. Tomografia computadorizada helicoidal revelou ar livre no espaço peri-anastomótico (Figuras 9 e 10). No 18º apresentou hemoptise e dispnéia importante, sendo reintervido. Os achados cirúrgicos foram de completa deiscência da anastomose, necrose parcial do brônquio principal esquerdo até o início do brônquio lobar superior esquerdo, erosão da artéria pulmonar e coleção purulenta na região. Foi submetido à lobectomia superior esquerda, e reanastomose do brônquio principal com o lobar inferior. No pós-operatório, evoluiu com necrose e nova deiscência no 5º dia de pós-operatório, sendo reintervido. Após, apresentou evolução satisfatória (Figuras 11).



**Figura 8 – Paciente com fibrose pulmonar intersticial bilateral**



**Figura 9 – Deiscência da anastomose com detalhe**



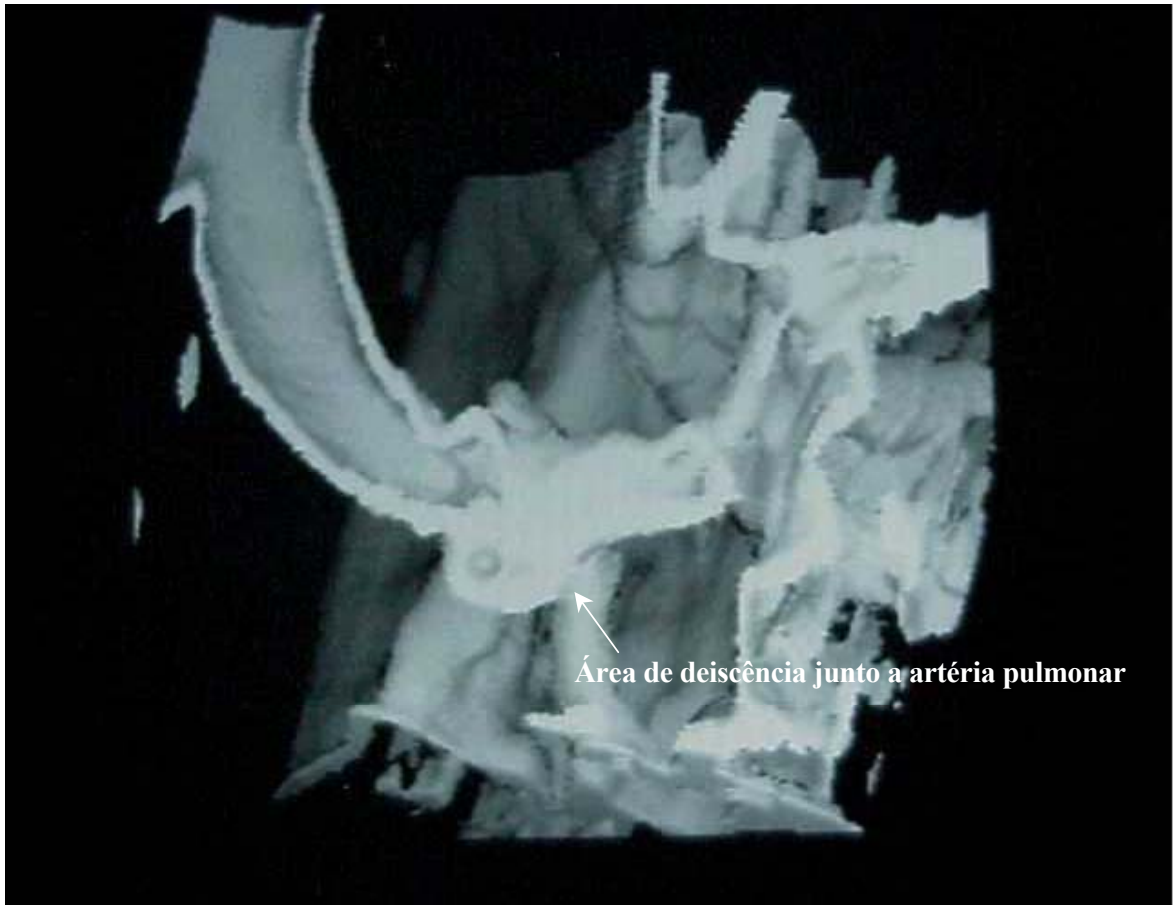


Figura 10 – Reconstrução tri-dimensional área deiscência junto à artéria pulmonar.



Figura 11 – Tomografia após reintervenção, evidenciando a anastomose

#### **4.10.2. Caso 2: R.S., 20 anos, masculino**

Submetido a transplante unilateral de pulmão esquerdo por fibrose pulmonar em 12/09/1991(Figura 6). Apresentou rejeição aguda severa no 8º dia de pós-operatório, e no 10º dia apresentou quadro de dispnéia intensa; a fibrobroncoscopia revelou extensa necrose da anastomose, e a tomografia computadorizada confirmou deiscência total com pneumomediastino(Figura 7). Foi levado à reintervenção neste dia; evoluiu com pneumonia grave e sépsis por herpes-vírus, indo ao óbito no 30º dia de pós-operatório. À necrópsia, a anastomose brônquica apresentava bom aspecto cicatricial.

#### **4.10.3. Caso 3: A.B., 28 anos, masculino**

Submetido a transplante unilateral de pulmão esquerdo por fibrose pulmonar em 22/01/1992. Apresentou rejeição aguda refratária a corticoterapia no 6º PO, tendo sido tratado com globulina anti-linfocítica. Alguns dias após, apresentou áreas de isquemia na anastomose brônquica; em trinta dias, apresentou estenose brônquica, que foi tratada com dilatação e colocação de prótese de silicone endoluminal (Figura 5). Este paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial durante mais de 5 anos, quando foi ao óbito devido a bronquiolite obliterante.

#### **4.10.4. Caso 4: M.F., 32 anos, feminino**

Submetida a transplante unilateral de pulmão esquerdo por fibrose pulmonar em 14/06/1990. Em 60 de pós-operatório apresentou episódio de rejeição associado a isquemia brônquica. No decurso de um mês, apresentou estenose da anastomose brônquica (Figura 4). Foi submetida à várias sessões de

dilatação, até que em 11/1990, optou-se por colocar uma endoprótese de silicone( Figura 3). Em 10/1991, foi feita tentativa de retirar a prótese, sem sucesso (reestenose). Manteve a prótese até falecer por complicações infecciosas (pneumonia por pseudomonas).

#### **4.10.5 – Caso 5: A.O., 38 anos, masculino**

Submetido a transplante unilateral esquerdo por enfisema pulmonar em 27/07/1990. Em 13/08, apresentou episódio de rejeição aguda, acompanhada de necrose quase total da anastomose brônquica. Em 08/10, apresentava estenose concêntrica com angulação quase total da anastomose brônquica. Em janeiro de 1991, decidiu-se por reintervenção, pois não havia outra solução plausível. O pós-operatório foi sem intercorrências, e o paciente acabou falecendo 1 ano e 8 meses após de bronquiolite obliterante.

## DISCUSSÃO

O programa de transplante pulmonar na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, teve início em novembro de 1989, e foi pioneiro na América Latina. Desde então, tem se consolidado como o programa mais ativo no Brasil e na América Latina. Para ilustrar a importância do serviço nos transplantes realizados no país, comparamos os dados de todos os transplantes de pulmão realizados no Brasil, obtidos a partir de dados do Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (RBTO, 2000). Estes dados foram disponibilizados a partir do ano de 1995, porém, acreditamos que em anos anteriores esta proporção era igual ou até maior. Na Figura 12, podemos observar que quase a totalidade de transplantes de pulmão no Brasil são realizados no Pavilhão Pereira Filho. A importância deste trabalho está espelhada nos dados da Figura 12, visto que estamos analisando dados de praticamente toda a população brasileira de transplantados de pulmão.

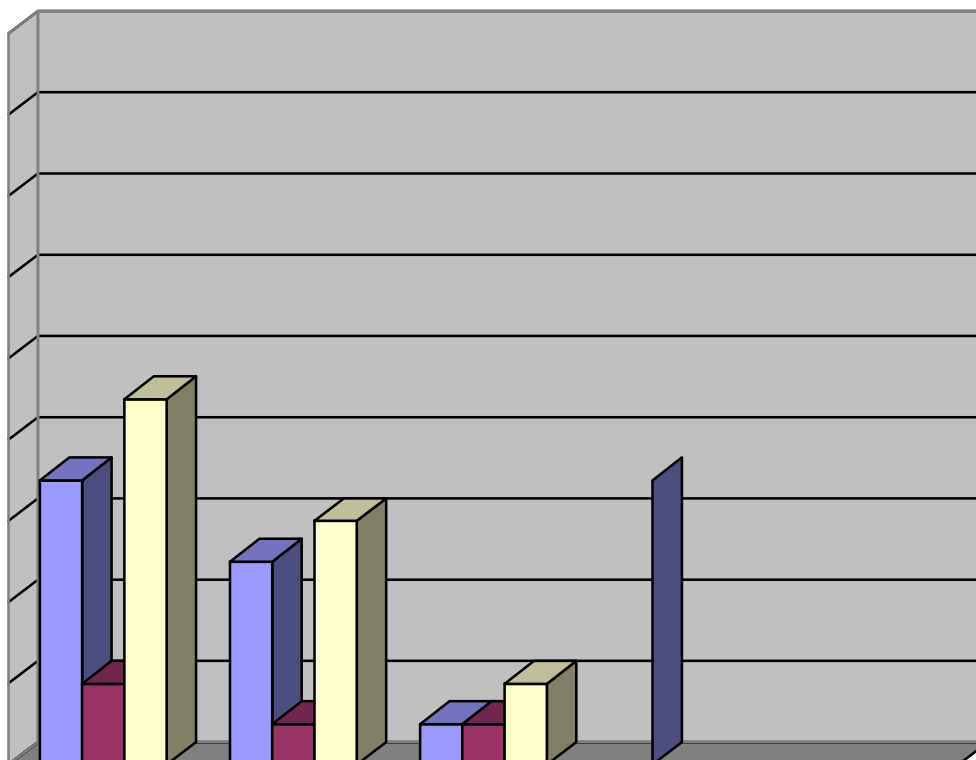


Figura 12 - Transplantes realizados no Brasil, PPF, e outras Instituições, entre 1995 e 1999.

Em um período de dez anos, foram realizados setenta e seis transplantes; um dos serviços com um grande volume de transplantes do mundo, da Universidade de Washington, em Saint Louis, nos Estados Unidos, recentemente publicou sua experiência de uma década (o mesmo período, de 1989 a 1999), com quatrocentos e cinquenta transplantes. A nossa experiência individual equivale a experiência de um país como a Noruega, que realizou noventa e oito transplantes pulmonares de 1986 a 1999 ( GEIRAN, 1999), e a de experiência de grupos menores na América do Norte, como a do

Hospital da Fundação Ochsner, na Lousiana (MCFADDEN e EMORY , 1998), que foi de 65 pacientes entre 1991 e 1997.

As complicações brônquicas, desde o início da nova era nos transplantes pulmonares, têm sido descritas como a principal complicação cirúrgica do procedimento ( SCHAFERS et al., 1991; SHENNIB e MASSARD, 1994; SCHIMID et al., 1993; DATE et al., 1995; MEYERS et al; 1999); de fato, antes do transplante pulmonar se tornar uma opção terapêutica aceitável, a cicatrização brônquica era vista como um dos maiores problemas cirúrgicos (VEITH et al., 1983). As complicações clínicas mais freqüentes no período pós-operatório imediato são a infecção (DUCAN et al., 1991; DUMMERS et al., 1986; MEYERS et al., 1999) e a rejeição (ZEEVI et al., 1991; RIZZO et al., 2000).

### **5.1. Indicações para o transplante pulmonar**

A indicação de transplante mais freqüente foi para a fibrose pulmonar como patologia primária (52,6%), seguida do enfisema pulmonar (39,5%). Segundo os dados do ISHLT (INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION, 2000), até 1999, 42,6% dos transplantes no mundo foram feitos para o enfisema pulmonar, e 19,5% para fibrose pulmonar idiopática. O grupo de Saint Louis ( MEYERS et al., 1999), apresentou seus resultados de 10 anos de transplantes, onde o enfisema pulmonar era a doença preponderante(52,2%). Há, em nossa amostra, também um claro aumento nas indicações de transplante para enfisema nos últimos

cinco anos. Em nossa casuística, no ano de 1999, 50% dos transplantes foram realizados em pacientes com enfisema pulmonar, e 50% com fibrose pulmonar. Embora tenha havido um aumento no número de indicações para transplante em enfisema, continuamos a transplantar um número relativamente alto de doentes com fibrose pulmonar idiopática; neste aspecto, nossa experiência parece se correlacionar melhor com a Espanha do que com os Estados Unidos; no ano de 1999 na Espanha, 34,9% dos transplantes de pulmão foram realizados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, 34,1% em pacientes com enfisema pulmonar, 18,5% em pacientes com fibrose cística, 8,9% para hipertensão pulmonar, 5,2% para bronquiectasias, e 1,5% para retransplantes (ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRANSPLANTES, 1999). Como muitas Instituições norte-americanas instituíram programas para tratamento de enfisema com cirurgias de redução de volume, o aumento de procura por este tratamento cirúrgico ocasionou também um conseqüente aumento dos pacientes selecionados para transplante com enfisema pulmonar. Outro fator de muita importância é que o único fator determinante na lista de espera é o tempo que o paciente está em lista, e é sabido que os pacientes com enfisema sobrevivem mais tempo a sua doença terminal do que os pacientes com outras patologias, como a FPI e bronquiectasias. Também, contribui para esta diferença entre as indicações o fato de que a incidência de fibrose pulmonar idiopática ser maior em nosso meio em relação aos Estados Unidos. A imensa maioria de nossos transplantes foi unilateral, sendo que apenas

quatro(5,4%) foram bilaterais seqüenciais. Ao considerarmos os critérios de indicação de acordo com a patologia de base de nossos pacientes em lista, e a escassez de doadores em nosso meio, nossa proporção está adequada. Ao avaliarmos serviços como o da Universidade de Washington(MEYERS et al., 1999), vemos que a maioria das suas indicações são de transplantes bilaterais seqüenciais (62,9%). Neste caso, além de muitos pacientes com fibrose cística, existe uma preferência desta instituição por transplantes bilaterais seqüenciais para o enfisema pulmonar (a maioria dos pacientes que eles recebem) devido a sua experiência própria de uma sobrevida melhor nos transplantes bilaterais. Esta indicação é motivo de muita controvérsia, pois a maioria dos serviços no mundo indicam o transplante unilateral para enfisema.

## **5.2. Idade , sexo, e grupo sanguíneo dos receptores**

A idade média de nossos receptores foi de 50,1 ( $\pm$ 13,2) anos, o que não difere muito da literatura. Na Universidade de Washington (MEYERS et al., 1999), em um período de dez anos, a média foi de 46,2 ( $\pm$ 11,9). Em um estudo obtido dos dados de todos os transplantes realizados nos Estados Unidos entre abril de 1993 e Março de 1996, com 1450 pacientes, a média etária foi de 47,3 ( $\pm$ 0,3) anos (MEYER et al., 2000). A maioria de nossos pacientes foi do sexo feminino (63,2%); 53% dos receptores eram do sexo feminino no estudo de MEYER et al., em 2000. No levantamento da Ochsner Clinic (MACFADDEN e EMORY 1998), 57,4% de seus pacientes



eram do sexo feminino. Quanto ao grupo sangüíneo, a maioria dos pacientes em nossa série foram dos grupos O e A, dado este que está de acordo com a maior parte da literatura mundial, até porque, está relacionado a prevalência dos grupos sangüíneos nas diversas populações (MEYER et al., 2000; KECK et al., 1997).

### **5.3. Incidência de complicação da anastomose brônquica**

A incidência de complicações brônquicas que necessitaram alguma intervenção em nossa série foi de 15,79%. Ao analisarmos dois períodos de nossa experiência (antes e depois de 1993) observamos esta incidência diminuir drasticamente, de 29,4% para 9,5% (estatisticamente significativa). Em 1991, SCHAFERS et al., publicavam a experiência com os cinco primeiros anos de Toronto, e os dois primeiros anos da Universidade de Washington, relatando uma prevalência de 14%. COLQUHOUN et al., em 1994, relataram uma incidência de 13,3%, com dois óbitos sendo atribuídos diretamente à complicação, e metade destas complicações foram de deiscência (3 parciais e 2 totais). Nesta casuística, alguns pacientes foram submetidos a transplante bilateral com anastomose traqueal. O transplante bilateral seqüencial foi desenvolvido devido às graves complicações apresentadas pelos pacientes submetidos a transplante bilateral com anastomose traqueal. Em 1995, em uma “Segunda fase” do grupo de Washington, DATE et al., relataram uma incidência da complicação de 9,5%. Já em 1999, MEYERS et al., do mesmo grupo, relata a mais recente fase, com uma incidência de 7,5%. Não

há dúvida que com o passar do tempo, com novos medicamentos para a imunossupressão, a maior experiência dos grupos que trabalham com o transplante, e a incorporação de novas tecnologias ao procedimento, houve uma redução importante na incidência desta complicação. Entretanto, ainda não conseguimos definir quais são os fatores que estariam definitivamente implicados com a ocorrência desta complicação. Foi postulado que a falta de circulação brônquica imediatamente após o transplante seria o principal fator envolvido, já que levaria à isquemia e subsequente deiscência ou posterior estenose do brônquio. Trabalhando com esta hipótese, enquanto alguns grupos partiram para o transplante bilateral seqüencial, outros partiram para a revascularização direta do brônquio durante o procedimento (COURAUD et al.; 1982, DALY et al., 1993). Entretanto, até hoje, nenhum artigo foi publicado mostrando a efetiva diminuição da complicação com a revascularização direta. A seguir, discutiremos os possíveis fatores implicados como de risco para ocorrência da complicação, relatando nossa experiência, e comparando-a com a literatura.

#### **5.4. Possíveis fatores de risco para a ocorrência da complicação brônquica**

##### **5.4.1. Tempo de isquemia**

Um fator constatemente procurado como fator de risco para a ocorrência de complicações brônquicas é o tempo de isquemia. Nosso estudo, a exemplo de vários outros (MEYER et al., 2000; SNELL et al., 1996), não demonstrou diferença estatisticamente

significativa para ocorrência de complicação com tempo de isquemia maior ou menor do que quatro horas. Atualmente existe uma importante mudança de mentalidade sobre o tempo de isquemia, principalmente devido a escassez de doadores transplantes com tempo de isquemia cada vez maiores estão sendo realizados , principalmente em países de extensões continentais e com poucos centros transplantadores, como a Austrália (UENO et al., 2000), e estudos experimentais têm demonstrado a viabilidade de transplante com doador pós-parada (LOEHE et al., 2000). MEYER et al. (2000), em um universo de 1450 transplantes realizados entre Abril de 1993 e Março de 1996, encontraram uma pior sobrevida de receptores que receberam transplantes com doadores mais velhos (mais de 50 anos) e maior tempo de isquemia; no entanto, cada fator estudado como fator isolados, não influenciou significativamente a sobrevida. No mesmo trabalho, nenhum dos fatores teve significância para complicações brônquicas. Em Março de 2001, STEEN et al., relataram o primeiro transplante pulmonar utilizando o pulmão de um doador após a parada cardíaca em condições controladas. Este trabalho deverá mudar completamente o perfil das doações de órgãos para transplantes, inclusive apresentando uma solução ótima para o problema da escassez de doadores.

#### **5.4.2. Infecção**

A pneumonia por Citomegalovirus foi diagnosticada em 26,9% dos pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa

para o grupo que apresentou pneumonia por CMV, e o grupo sem pneumonia por CMV. DATE et al. (1995) também não encontraram correlação entre pneumonia por CMV e ocorrência de complicação brônquica. Em estudos mais recentes, o CMV têm sido implicado, ao lado da rejeição aguda, como fator de risco para ocorrência de bronquiolite obliterante e rejeição crônica( BANDO et al., 1995; SMITH et al., 1998).

#### **5.4.3 . Rejeição aguda**

Outra variável freqüentemente citada como possível fator de risco para ocorrência de complicação é a rejeição aguda, e o número de episódios de rejeição. A base desta asserção é que no momento da rejeição a circulação pulmonar retrógrada fica comprometida, comprometendo a anastomose brônquica. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentaram mais de um episódio de rejeição e os que apresentaram apenas um episódio. DATE et al. (1995) também não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com maior número de episódios de rejeição, em uma análise de trezentas e quarenta e oito anastomoses. Vários outros trabalhos também não conseguiram provar uma significância entre a rejeição aguda e a ocorrência de complicação brônquica.

#### **5.4.4. Episódios de rejeição aguda**

Não houve uma diferença estatisticamente significativa de

complicação brônquica em nossos pacientes com mais de um episódio de rejeição aguda. Na revisão de 348 anastomoses de DATE et al.(1995), também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com rejeição aguda em menos de 30 dias; COLQUHOUN et al. (1994) também mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os episódios de rejeição aguda e ocorrência de complicação. Em uma revisão realizada em 1990, PATTERSON et al., compara a incidência de complicações com episódios de rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante pulmonar bilateral, com anastomose traqueal, e não encontra significância estatística. Está ficando cada vez mais claro o papel das rejeições agudas em uma outra complicação, de médio e longo prazo, que é a bronquiolite obliterante, responsável por boa parte da mortalidade tardia nos transplantes (SCOTT et al., 1991; TEIXEIRA , 1996; KECK et al., 1997; BANDO et al., 1995 ). Entretanto, em relação a complicação da anastomose brônquica, a literatura vem mostrando consistência na ausência desta correlação.

#### **5.4.5. Sexo, idade, e lado do transplante**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o sexo dos receptores e a incidência da complicação. Quanto a idade, também não encontramos diferença estatisticamente significativa entre o grupo com complicação brônquica e o grupo sem complicação. DATE et al. (1995) também não encontraram diferença significativa no fator idade para ocorrência da complicação. Em

outras publicações (MEYER et al., 2000; MEYER et al., 1999; COLQUHOUN et al., 1994), a idade ou não foi considerada como fator de risco, ou não apresentou-se com diferença estatisticamente significativa para a complicação. O lado do transplante também não mostrou diferença estatisticamente significativa para a ocorrência da complicação, o que está de acordo com a literatura mundial.

#### **5.4.6. Sobrevida geral**

Nossa sobrevida em um ano foi de 42,75%, sendo de 46,8% após 1993, e de 36,48%, 28,30%, 24,25% e 19,4% em 2,3,4, e 5 anos, respectivamente. Nossa mortalidade em 60 dias foi de 23,8% após 1993. Estes números são bem diferentes dos resultados atuais na América do Norte. O grupo do Hospital Universitário de Washington relata uma sobrevida de um ano de 81%, e de cinco anos de 53% (MEYERS et al., 1999); a Clínica de Ochsner relata uma sobrevida de 78% em 1 ano e 52% em 3 anos (MACFADDEN et al., 1998). Na Noruega, a sobrevida em 1 ano é de 66%, e em 5 anos de 48% (GEIRAN e BJRTUFT, 1999). A mortalidade em 60 dias é de 15%. A mortalidade em 60 dias em Washington é de 8,5%. Já no relato da experiência da Universidade de Roma de la Sapienza (VENUTA et al., 1999), em 36 transplantes unilaterais de pulmão, foi relatada uma mortalidade de 25% em 60 dias. Nossa mortalidade tardia foi, em grande parte, devido à bronquiolite obliterante, conforme descrito por TEIXEIRA em 1996. Ao revisarmos as causas de termos uma sobrevida em um ano inferior aos países do primeiro

mundo, descobrimos que muitas delas foram relacionadas à nossa própria situação de “terceiro mundo”; tivemos pacientes que não tomaram a medicação imunossupressora de forma adequada, tivemos pacientes que não fizeram seus controles ambulatoriais de forma adequada, tivemos graves problemas em pulmões nativos em pacientes que provavelmente não seriam transplantados no “primeiro mundo”; ou seja, nosso erro mais grave foi no erro de seleção dos receptores; acreditamos que muito pesou o aspecto talvez mais humano com que procuramos conduzir nossas atitudes médicas, em que avaliações objetivas foram suplantadas por questões de vida, ou seja, por acreditarmos que seria esta a única chance de viver que estes pacientes teriam; como, de fato, foi. É incompreensível você relatar que um paciente transplantado de pulmão faleceu porque tomou, durante quase um mês, hidroclortiazida ao invés de ciclosporina, porque recebeu esta medicação no Posto de Saúde do seu Município. Acreditamos que esta avaliação deverá ser realizada em um estudo retrospectivo, levando em consideração todos estes fatores.

#### **5.4.7. Técnica cirúrgica da anastomose brônquica**

Em nosso trabalho, houve diferença estatisticamente significativa entre o uso da técnica de telescopagem brônquica e a de anastomose término-terminal para a ocorrência da complicação, sendo esta muito mais frequente nas

anastomoses término-terminais. Ambas as anastomoses sempre foram recobertas com gordura pericárdica. CALHOON et al.(1991) não relataram nenhuma complicação brônquica em seus primeiros vinte e três pacientes que foram submetidos a transplante pulmonar com a técnica de telescopagem brônquica. DATE et al. (1995) não encontraram diferença significativa entre os dois tipos de anastomose; porém, encontraram diferença significativa entre o uso de sutura contínua ou pontos interrompidos e complicação. Todos os nossos casos foram realizados com sutura contínua na porção membranosa do brônquio (posterior) e com pontos separados em Figura de oito na porção cartilaginosa (anterior). COLQUHOUN et al.(1994) também não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de anastomose. CALHOON et al., em 1991, relataram uma série de 23 pacientes, todos com anastomose com telescopagem, na qual não houve nenhuma complicação brônquica. Em um artigo mais recente, GARFEIN et al. (2000), encontraram um efeito deletério da técnica de telescopagem nas complicações brônquicas, com significância estatística. No grupo de telescopagem, 23 em 41 pacientes tiveram complicações, e no grupo de anastomose término-terminal, 25 em 135. Este tipo de resultado não foi demonstrado ao longo de quase duas décadas de experiência em transplantes pulmonares; portanto, não nos permite nenhuma conclusão definitiva. Como já citamos anteriormente, existem grupos na Inglaterra e na França que realizam as anastomoses com revascularização arterial do brônquio(COURAUD et al., 1992; DALY et al., 1993) . O nosso trabalho demonstra uma diferença estatisticamente significativa entre duas técnicas de anastomose brônquica; a telescopagem passou a ser rotina em nossos transplantes. Todos os trabalhos mostram índices de complicação muito



semelhantes, independente da técnica empregada, e uma melhora importante, inclusive estatisticamente significativa, na redução do índice de complicações, independente do tipo de técnica usada para a anastomose, com o passar dos anos. Este conjunto de fatos nos leva a inferir que, dentre as técnicas correntes de anastomose do brônquio, todas têm o seu espaço; o que pesa mais é a experiência individual de cada serviço e o seu aprimoramento das mesmas.

#### **5.4.8. Período anterior a 1993 e posterior a 1993**

Encontramos uma diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência da complicação brônquica no período anterior a 1993 e posterior a este (teste exato de Fischer;  $p=0,037$ ), diminuindo de 29,4% para 9,5%. Atribuímos esta importante redução de complicação, basicamente, a três fatores: mudança na técnica de anastomose brônquica (comprovada neste trabalho), melhor preservação do órgão (inferência), e maior experiência do serviço (inferência). Este achado vem de encontro a experiência de outros grandes centros; MEYERS et al., (2000), relatam uma redução progressiva de complicações de anastomose brônquica ao longo de dez anos, sendo que nos três primeiros anos (1988 a 1991) era de 21,1%, e, mais recentemente, é de 7,8%. Este índice tem se mantido razoavelmente constante nos últimos seis anos. SUSANTO et al.,(1998) relatam um índice de complicação de 9,3%, em um período mais recente.. De um modo geral, houve uma importante redução de complicações brônquicas com a maior experiência dos serviços , que ocorreu como parte da curva de aprendizado deste procedimento.

#### **5.4.9. Complicação e mortalidade**

Quando analisamos os pacientes que apresentaram complicação brônquica, e procuramos avaliar se houve um aumento da mortalidade neste grupo, não houve diferença estatisticamente significativa. Diversos trabalhos na literatura (SCHAFERS et al., 1991; PATTERSON et al., 1990; SHENNIB e MASSARD, 1994; CALHOON et al., 1991; COURAUD et al. 1992; DATE et al., 1995) também mostraram não haver diferença estatisticamente significativa no que tange a mortalidade relacionada a complicação de anastomose brônquica. Tivemos 3 óbitos (3,9%) relacionados a complicação, onde houve necrose e deiscência total da anastomose brônquica, e todos os três casos remontam à experiência inicial; nos últimos sete anos, não tivemos nenhum óbito relacionado à complicação.

Os três casos mais graves, de deiscência total da anastomose, foram tratados com reintervenção e reanastomose, mas em virtude da gravidade das complicações associadas (rejeição e sépsis) vieram a falecer. De um modo geral, estando o paciente estável, a conduta nestes casos de deiscência total é expectante (TRULOCK et al., 1999). Digno de nota é que dois pacientes reintervidos, um com ressecção da anastomose e reimplantação brônquica, e o outro que teve de ser submetido à lobectomia superior esquerda e reanastomose devido à extensão da área de necrose do brônquio, sobreviveram ao pós-operatório. No trabalho de DATE et al. (1995), a reintervenção nem foi citada como alternativa nos casos mais graves; os pacientes que apresentaram deiscência total também

evoluíram para o óbito em sua casuística. As estenoses não anguladas que necessitaram intervenção cirúrgica foram todas tratadas com dilatação com broncoscópico rígido, e, em algumas ocasiões, foi necessária a colocação de endoprótese no segmento da anastomose. Nos sentimos muito confortáveis com o uso das próteses de silicone; embora exista experiência de alguns grupos (SUSANTO et al., 1998) com próteses metálicas expansivas, o risco de migração, o colapso da prótese e a perfuração do brônquio com as mesmas existe; HOFF et al., relataram, em 1993, um caso de fístula brônquio-aórtica fatal, resultante de prótese metálica expansível. Neste mesmo trabalho, sugerem que estas próteses expansíveis não sejam usadas a não ser transitoriamente no tratamento de estenoses brônquicas. Já o grupo de Illinois (LONCHYNA et al., 1999) relata bons resultados, sem nenhuma complicação grave, com o uso de próteses metálicas expansíveis.

## 7. NOVAS PERSPECTIVAS E O FUTURO

O trabalho de STEEN et al. (2001) demonstrando a viabilidade de transplante pulmonar a partir de doadores pós parada cardíaca abre uma nova perspectiva para os transplantes de pulmão em termos de aumento do “pool” de doadores, que talvez só vai ser suplantada com a proximidade da realização de xenotransplantes. A “International Society for Heart and Lung Transplantation”, baseada na extrema velocidade em que as pesquisas nesta área estão evoluindo, publicou em Dezembro de 2000, orientações e definições éticas e técnicas de quando os experimentos em seres humanos poderão ser realizados (ISHLT, 2000)

## 8. CONCLUSÕES

A incidência de complicação da anastomose brônquica em nossa série foi de 15,79%.

A ocorrência de complicação da anastomose brônquica não foi correlacionada com aumento de mortalidade.

A anastomose com telescopagem brônquica diminuiu de maneira estatisticamente significativa a ocorrência de complicações da anastomose brônquica, e houve uma diminuição de complicação da anastomose brônquica na segunda metade da experiência (em um período de dez anos) do serviço do Pavilhão Pereira Filho, de maneira estatisticamente significativa. Inferimos que a experiência do Serviço, associada a maiores cuidados na técnica operatória, contribuíram de maneira importante para a redução das complicações da anastomose brônquica ao longo do tempo.

Os demais fatores avaliados (tempo de isquemia, episódios de rejeição aguda, painel de células do receptor, sexo e idade do receptor, lado do transplante, transplante uni ou bilateral, complicações infecciosas) não mostraram correlação estatisticamente significativa com a ocorrência de complicação da anastomose brônquica.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL - DOSSARI GA, KSHETTRY VR, JESSURUM J et al. Experimental large - animal model of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*; 58: 34 –40, 1994.
- ADOUMIE R, SERRICK C, GIAID A et al. Early cellular events in the lung allograft. *Ann Thorac Surg*; 54: 1071- 7, 1992.
- ALBERNATHY EC, HRUBAN RH, BAUNGARTNER WA et al. The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Hum Pathol*, 22:1102 – 10, 1991.
- ANDERSON DJ and JORDAN MC. Viral pneumonia in recipients of solid organ transplantation. *Semin Respir Infect*, 5 : 38 - 48. 1990.
- ANDERSON MB, KRIETT JM, HARRELL J, et al. Techniques for bronchial anastomosis. *J Heart Lung Transplant*, 14: 1090-4, 1995.
- AOE M, TRACHIOTIS GD, OKABAYASHI K, et al. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg* , 58(3):655-61, 1994.
- BANDO K, PARADIS I, SIMILO S et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110: 4 – 14, 1995.
- BANDO K, PARADIS I, KOMATSU K et al. Analysis of time - dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 109:49 - 59. 1995.
- BENNET WM and BARRY JM. Failure of dexamethasone to provide adequate immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation*, 27: 218-219,

1979.

BHISHAGRATNA, KK: The Sushruta Samhita. An English translation based on the original Sanscrit text. Calcutta 1916.

BLUMENSTOCK DA and KAHN DR. Replantation and transplantation of the canine lung. J Surg Research, 1 : 40 –47, 1961.

BLUMENSTOCK DA, COLLINS JA, THOMAS ED et al. Homotransplants of the lung in dogs. Surgery, 51: 541 – 545, 1962.

BRENT L and SELLS RA. Notes on the history of tissue and organ transplantation. In: - Organ Transplantation: current clinical and immunological concepts. Baillieri Tindal, 3:. 269 –292, 1989.

BRIGGS JD. A critical review of immunosuppressive therapy. Immunol Letters, 29: 89 –94, 1991.

BONE RC, BALK RA, CERRA FB et al. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 20: 864 –74, 1992.

BOREL JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell mediated cytotoxicity. Immunology, 31: 631-41, 1976.

BURKE CM, GLANVILLE AR, MACOVIK JA et al. The spectrum of cytomegalovirus infection following human heart-lung transplantation. J Heart Transplant , 5:267 – 72, 1986.

BURDICK JF. Biology of immunosuppression mediated by antilymphocyte antibodies. In: BURDICK JF, RACUSEN LC, SOLEZ K, and WILLIAMS GM Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment 2a.Ed Marcel Dekker,

ch 17,505-540, 1992.

BRADLEY BA. The role of HLA matching in transplantation. Immunol Letters, 29:55 – 60, 1991.

CALHOON JH, GROVER FL, GIBBONS WJ, BRYAN CL, LEVINE SM, BAILEY SR, NICHOLS L, LUM C, TRINKLE JK. Single lung transplantation. Alternative indications and technique. J Thorac Cardiovasc Surg ,101:816-25, 1991.

CALHOON JH, NICHOLS L, DAVIS R et al. Single lung transplantation. Factors in postoperative cytomegalovirus infection. J Thorac Cardiovasc Surg , 103: 21 – 26, 1992.

CALNE RY, WHITE DJG, THIRU S et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet , 2:1323 – 27, 1992.

CARREL A: La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. Lyon Med ,98:859, 1902.

CARREL A. The surgery of blood vessels,etc. Johns Hopkins Bull, 190: 18 – 28, 1906

CARREL A and GUTHRIE CC. The transplantation of veins and organs. Am Medicine, 10: 1101-02, 1905.

CARREL, A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. JAMA, 51:1662, 1908.

CARRIER M, JENICEK M and PELLETIER LC. Value of monoclonal antibody OKT3 in solid organ transplantation: a meta-analysis. Transplant Proc, 24:2586 – 91, 1992.



CERRINA J, LADURIE LR, PARQUIN F et al. Infectious complications after heart-lung and lung transplantation In. PATTERSON GA E COURAUD L. Lung Transplantation. Current Topics in General Thoracic Surgery vol.3,Elsevier 1995, p 517 - 539.

CHAPARRO C, MAURER JR, CHAMBERLAIN D et al. Causes of death in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant, 13:758 – 66, 1994.

CHAMBERLAIN D, MAURER JR, CHAPARRO C et al. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. J Heart Lung Transplant, 13: 963 – 71, 1994.

CHAN GLC, GRUBER SA, SKJEI KL and CANAFAY DM. Principles of Immunosuppression. Crit Care Clin, 6:841 – 92, 1990.

COLQUHOUN IA, GASCOIGNE AD, AU J, et al. Airway complications after pulmonary transplantation. Ann Thorac Surg, 57: 141-5,1994.

COOPER JD, BILLINGHAM M, EGAN T et al. A working formulation for standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. J Heart Lung Transplant 1993; 12:713 - 6.

COOPER JD, PEARSON FG, PATTERSON GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. J Thor Cardiovasc Surg 1987;93:173-81.

COOPER JD e POHL MS . Results of International Registry. In. PATTERSON GA E COURAUD L. Lung Transplantation. Current Topics in General Thoracic Surgery vol.3,Elsevier, p 455, 1995.

COURAUD L E NASHEF SAM . Airway complications. In. PATTERSON GA E COURAUD L. Lung Transplantation. Current Topics in General Thoracic

Surgery vol.3,Elsevier,p 483, 1995.

COURAUD L, NASHEF SAM, NICOLINI P, JOUGON J. Classification of airway anastomotic healing. Eur J Thorac Cardiothorac Surg, 6:496-7, 1992.

COURAUD L, BAUDET E et al. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: a series of 8 patients. Bordeaux Lung and Heart-Lung Transplant Group. Ann Thorac Surg , 53(1):88-94, 1992.

COSIMI AB and DELMONICO FL. Antilymphocyte antibody therapy. In: BURDICK JF, RACUSEN LC, SOLEZ K, and WILLIAMS GM Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment 2a.Ed Marcel Dekker ,ch. 18,p.541-565, 1992.

CLELLAND C, HIGENBOTTAM T, STEWARD S et al. Broncoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy during acute rejection and infection in heart-lung transplant patients. Studies of cell counts, lymphocyte phenotypes, and expressions of HLA-DR and interleukin -2 receptor. Am Rev Respir Dis, 147:1386 – 92, 1993.

CLELLAND CA, HIGENBOTTAM T, STEWARD S et al. The histological changes in transbronchial biopsy after treatment of acute lung rejection in heart-lung transplants. J Pathology , 161: 105 – 112, 1990.

COOPER JD, TRULOCK EP, TRIANTAFILLOU NA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg , 109(1):106-16, 1995 .

DALY RC, TADJAKARIMI S, KHAGHANI A, BANNER N, YACOUB MH. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. Ann Thorac Surg , 56:885-92, 1993.

DALY RC, MCGREGOR CG. Routine immediate direct bronchial artery

revascularization for single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 57(6):1446-52, 1994.

DALY RC, MCGREGOR CG. Surgical issues in lung transplantation: Options, donor selection, graft preservation, and airway healing. *Mayo Clin Proc*, 72: 79-84, 1997.

DARK JH, PATTERSON GA, AL-JILAIHAWI AN, et al. Experimental en bloc double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 42(4):394-8, 1986.

DATE H, TRULOCK EP, ARCIDI JM, et al. Improved airway healing after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110:1424-33, 1995.

DEHOYOS A and MAURER JR. Complications following lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 4:132- 46, 1992.

DEHOYOS A, PATTERSON GA, MAURER JR et al. Pulmonary transplantation. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103:295 – 306, 1992.

DEMIKHOV VP: *Experimental Transplantation of Vital Organs*. New York, Consultant Bureau Enterprises, p vi, 1962.

DEROM FR, BARBIER F, RINGOIR S et al. Ten - month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 61:835 – 46, 1971.

DETTERBECK FC, EGAN TM, MILL MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg*, 60:139-43, 1995.

DEUSCH E, END A, GRIMM M et al. Early bacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* , 104:1412 – 16, 1993.

DINARELLO CA. Interleukin - 1 and the pathogenesis of the acute- phase

response. N Engl J Med , 311: 1413 – 18, 1984.

DUCAN AJ, DUMMER JS, PARADIS I et al. Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant , 10:638 – 46, 1991.

DUQUESNOY RJ and ZEEVI A. Immunological monitoring of lung transplant patients by bronchoalveolar lavage analyses. Transplantation Reviews, 6:218 – 230, 1992.

DUMMER JS, MONTERO CG, GRIFFITH BP et al. Infections in heart-lung transplant recipients. Transplantation, 41:725 –29, 1986.

ETTINGER NA, BAILEY TC, TRULOCK EP et al. Cytomegalovirus infection and Pneumonitis - Impact after isolated lung transplantation. Am Rev Respir Dis, 147:1017 – 23, 1993.

EGAN T, WESTERMAN J, MILL M et al. Lung transplantation at UNC. The first year. NCMJ, 52:325 – 329, 1993.

FEND F, PRIOR C, MARGREITER R and MIKUZ G. Cytomegalovirus pneumonitis in heart-lung transplant recipients: Histopathology and clinicopathologic considerations. Hum Pathol, 21:918 – 26, 1990.

FROST AE, JAMMAL CT and CAGLE PT. Hyperacute rejection following lung transplantation. Chest , 110:559-62, 1996.

FUZESI L, KIRBY T, ZUCKER MJ et al. Lung transplantation in New Jersey. New Jersey Medicine, 90: 314 – 16, 1993.

GARFEIN ES, MCGREGOR CC, GALANTOWICZ ME, SCHULMAN LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. Ann Transplant , 5(1):5-11, 2000.

GEIRAN OR. Lung transplantations – methods, indications and results 1986-1998. Tidsskr Nor Laegeforen, 119(23): 3451-4, 1999.

GLANVILLE AR, BALDWIN JC, BURKE CM et al. Obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation: Apparent arrest by augmented immunosuppression. Ann Intern Med, 107:300 – 4, 1987.

GOLDBERG M, LIMA O, MORGAN E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 85(6):821-6, 1983.

GOLDMAN L, CALDERA D, NUSSBAUM S et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med, 297(16):845-850, 1977.

GRUBER SA, CHAN GLC, CANAFAX DM et al. Immunosuppression in renal transplantation. I. Cyclosporine and azathioprine. Clin Transplantation, 5: 65 – 85, 1991.

GRIFFITH BP, HARDESTY RL, ARMITAGE JM et al. Acute rejection of lung allografts with various immunosuppressive protocols. Ann Thorac Surg, 54: 846 –51, 1992.

GRIFFITH BP, MAGEE MJ, GONZALEZ IF, HOUEL R, ARMITAGE JM, HARDESTY RL, HATTLER BG, FERSON PF, LANDRENEAU RJ, KEENAN RJ: Anastomotic pitfalls in lung transplantation. J Thorac Cardiovas Surg., 107(3);743-753, 1994.

HARDIN AC and KITTLE CF. Experiences with lung transplantation. Science, 119: 97 – 98, 1954.

HARDY JD, WEBB WR, DALTON ML et al. Lung homotransplantation in man.

JAMA, 186:1065 – 74, 1963.

HASEGAWA T, IACONO AT, ORONS PD , YOUSEM AS. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 69(4): 1020-4, 2000.

HAUSEN B, DWENGER A, GOHRBANDT B et al. Early biochemical indicators of the obliterative bronchiolitis syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* , 13:980 – 89, 1994.

HIGENBOTTAM T, STWART S, PENKETH A and WALLWORK J. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant recipients. *Transplantation*, 46:532 – 39, 1988.

HO M. Observations from transplantation contributing to the understanding of pathogenesis of CMV infection. *Transpl Proc*, 23: 104-9, 1991.

HORVATH J, DUMMER S, LOYD J et al. Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest* , 104: 681-85, 1993.

HOLT DW, FASHOLA TOA, JOHNSTON A. Monitoring cyclosporin: is it still important? *Immunol Letters*, 29: 99 – 104, 1991.

HUTTER JA, STEWARD S, HIGENBOTTAM t et al. Histologic changes in heart-lung transplant recipients during rejection episodes and at routine biopsy. *J Heart Transplant*, 7:440 – 44, 1988.

HUNT J, STEWARD S, WREGHITT T et al. Evaluation of the international society for heart transplantation (ISHT) grading of pulmonary rejection in 100 consecutive biopsies. *Transplant Int* 5(S1):S 249 -251.

HUTCHINSON IV. Effector mechanisms in transplant rejection - an overview. In: ROSE ML and YACOUB MH *Immunology of Heart and Lung transplantation*.

Edward RNAold, ch 1,p 3 – 21, 1993.

JARCHO J, NAFTEL D, SCROYER T ET AL. Does HLA mismatch affect the incidence of rejection after cardiac transplantation? A multi-institutional study. J Heart Lung Transplant, 12: S77, 1993.

KAHAN, BC: "Cosmos and Damian revisited. Transpl. Proc., 15:2211, 1983.

KEENAN RJ, LEGA ME, DUMMER JS, PARADIS IL, DAUBER JH et al. Cytomegalovirus Serologic Status and Postoperative Infection Correlated with Risk of Developing Chronic Rejection After Pulmonary Transplantation. Transplantation, 51:533 – 8, 1991.

KEENAN RJ and ZEEVI A. Immunologic consequences of transplantation. Chest Surg Clin North Am, 5: 107 – 120, 1995.

KECK BM, BENNETT LE, FIOL BS, DAILY OP, NOVICK RJ, HOSENPUD JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for thoracic organ transplantation. Clin Transpl, 29-43, 1997.

KIRBY TJ, MEHTA A, RICE TW et al. Diagnosis and management of acute and chronic lung rejection. Sem Thorac Cardiovasc Surg, 4:126 – 131, 1992.

KOERNER SK, HAGSTROM JWC and VEITH FJ. Transbronchial biopsy for the diagnosis of lung transplant rejection. Comparison with needle and open lung biopsy techniques in canine lung allografts. Am Rev Respir Dis, 114: 575-79, 1976.

KRAMER MR, MARSHALL SE, STRNAES VA et al. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. Arch Intern Med, 153:2010 –16, 1993.

- KRIETT JM, SMITH CM, HAYDEN AM et al. Lung transplantation without the use of antilymphocyte antibody preparations. *J Heart Lung Transplant*, 13:915 – 23, 1994.
- LAWRENCE EC, HOLLAND VA, YOUNG JB et al. Dynamic changes in soluble interleukin - 2 receptor levels after lung or heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis*, 140: 789 – 96, 1989.
- LIMA O, COOPER JD, PETERS WJ, et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 82(2):211-15, 1981.
- LIMA O, GOLDBERG M, PETERS WJ et al. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 83: 418 – 21, 1982.
- LOEHE F, MUELLER C, ANNECKE T, SIEBEL A; BITTMANN I, MESSMER KF, SCHILDBERG FW. Pulmonary graft function after long-term preservation of non-heart-beating donor lungs. *Ann Thorac Surg*, 69(5): 1556-62, 2000.
- MADDAUS MA. The history of lung transplantation. In: BAUNGARTNER WA, REITZ BA, ACHUFF S. *Lung and Heart-Lung Transplantation*. Philadelphia, WB Saunders CO, ch.2,p 15 – 30, 1990.
- MANN F, PRIESTLEY JT, MARKOWITZ J e YATER W. Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surgery*, 219 – 224, 1933.
- MAIWAND MO, ZEHR KJ, DYKE CM, PERALTA M, TADJKARIMI S, KHAGANI A, YACOUB MH. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, Oct;12(4):549-54, 1997.
- MATSUZAKI Y, WADDEL TK, PUSKAS JD et al. Amelioration of Post- Ischemic lung reperfusion injury by Prostaglandin E1. *Am Rev Respir Dis*, 148:882 – 9, 1993.



- MAURER JR, TULLIS E, SCAVUZZO M and PATTERSON A. Cytomegalovirus infection in isolated lung transplantations. *J Heart Lung Transplant*, 10: 647 – 49, 1991.
- MAURER JR, TULLIS E, GROSSMAN R et al. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest*, 101: 1056 – 59, 1992.
- MCFADDEN MP e EMORY WB. Lung Transplantation. *Surgical Clinics of North America*, 78(5): 749-62, 1998.
- MEDAWAR PB E GIBSON T. The fate of skin homografts in mice. *Journal of Anatomy*, London, 77: 299 – 310, 1944.
- MENKIS AH. Cyclosporin - based immunosuppression. 1995 AATS Symposium on Transplantation. Immunotherapy for thoracic transplantation. Boston, MA April 23, 1995.
- MERRILL JP, MURRAY JE, HARRISON JH et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*, 160: 277 – 282, 1956.
- MORRISON DL, MAURER JL, GROSSMAN RF. Preoperative assessment for lung transplantation. *Clin Chest Med*, 11:207-15, 1990.
- METCHNIKOFF E. Comparative pathology of inflammation. In: BIBEL D. *Milestones in Immunology Springer -Verlag*, Ch 2, p.170 – 172, 1988.
- METRAS H: Note preliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chin. *Compt Rend Acad Sc*, 230:1176-1177, 1950.
- MEYER DM, BENNETT LE, NOVICK RJ, HOSENPUD JD. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung

transplantation. Chest, 118(5):1255-62, 2000.

MEYERS BF, LYNCH J, TRULOCK EP, GUTHRIE TJ, COOPER JD, PATTERSON GA. Lung transplantation: A decade of experience. Ann Surg, 230(3): 362-70, 1999 .

MEYERS BF, LYNCH JP, BATTAFARANO RJ, et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients. Ann Thorac Surg, 70(5):1675-8, 2000.

MEYERS DF, BENNETTLE, NOVICK RJ, HOSENPUD JD. Effect of donor age and ischemic time on intermediate survival and morbidity after lung transplantation. Chest, 118(5);1255-62, 2000.

MILLET B, HIGENBOTTAM TW, FLOWER CDR et al. The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart-lung transplantation. Am Rev Respir Dis, 140:62 – 7, 1989.

MORGAN E, LIMA O, GOLDBERG M, AYABE H, FERDMAN A, COOPER JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using an omental pedicle wrap. J Thorac Cardiovasc Surg, 85:134-39, 1983.

NAKHLEH RE, BOLMAN RM, HENKE CA et al. Lung transplant pathology. A comparative study of pulmonary acute rejection and cytomegaloviral infection. Am J Surg Pathol, 15: 1197 – 1201, 1991.

NELEMS IM, REBUCK AS, COOPER JD, et al. Human Lung Transplantation. Chest, 78:569-73, 1980.

NEPTUNE WB, WELLER R and BAILEY CP. Experimental lung transplantation. J Thorac Surg, 26: 275 – 89, 1953.

OKABAYASHI K, TRIANTAFILLOU AN, YAMASHITA M, et val. Inhaled nitric

oxide improves lung allograft function after prolonged storage. J Thorac Cardiovasc Surg, Aug;112(2):293-9, 1996.

ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRANSPLANTES, 1999. Datos obtidos na internet – <http://www.ont.org.esp>

OWEN M and STEWARD M. Antigen Recognition In: ROITT I, BROSTOFF J, MALE D. Immunology 3a. Ed Mosby, ch 6,p 6.1- 6.13, 1993.

PARADIS I. Infections Complications after lung transplantation. Postgraduate Course - ACCP October 25,1992.

PARADIS I, YOUSEM S and GRIFFITH B. Airway obstruction and bronchiolitis obliterans after transplantation. Clin Chest Med, 14:751- 63, 1993.

PARADIS I, DUMMER JS, DAUBER JH et al. Risk factors for the development of chronic rejection of human lung allografts. Am Rev Respir Dis, 139:A529, 1989.

PASQUE MK, COOPER JD, KAISER LR, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. Ann Thorac Surg, 49(5):785-91, 1990.

PASQUE MK, TRULOCK EP, KAISER LR, COOPER JD. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. Circulation, Dec;84(6):2275-9, 1991.

PATTERSON GA, COOPER JD, GOLDMAN B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg, 45(6):626-33, 1988.

PATTERSON GA, TODD TR, COOPER JD, PEARSON FG, WINTON TL, MAURER J. Airway complications after double lung transplantation. J Thorac

Cardiovasc Surg, 99(2): 14-20, 1990.

PATTERSON GA. Airway complications. Chest Surg Clin North Am, 3: 157- 73, 1993.

PATTERSON GA. Airway complications. Discussion In. PATTERSON GA e COURAUD L. Lung Transplantation. Current Topics in General Thoracic Surgery. vol 3 Elsevier, p 497 – 500, ,1995.

PISANI RJ and WRIGHT AJ. Clinical utility of broncoalveolar lavage in immunocompromised hosts. Mayo Clin Proc, 67:221 – 27, 1992.

RAMIREZ J and PATTERSON GA. Airway complications after lung transplantation. Sem Thorac Cardiovasc Surg, 4:147 – 153, 1992.

REGISTRY FOR THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION – SIXTEENTH ANNUAL REPORT – 2000 - <http://www.ishlt.org>.

REITZ BA, WALLWORK JL, HUNT SA et al. Heart-Lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med, 306: 557 – 64, 1982.

REITZ BA, GAUDIANI VA, HUNT SA et al. Diagnosis and treatment of allograft rejection in heart-lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg, 85:354 – 61, 1983.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES – 2000. [http://www.abto.com.br/rbt/ano6\\_n3/anal\\_com/anal.htm](http://www.abto.com.br/rbt/ano6_n3/anal_com/anal.htm).

RIZZO M, SIVASAI KS, SMITH MA, TRULOCK EP, LYNCH JP, PATTERSON GA, MOHANAKUMAR T. Increased expression of inflammatory cytokines and

adhesion molecules by alveolar macrophages of human lung allograft recipients with acute rejection: decline with resolution of rejection. *J Heart Lung Transplant* , 19(9):858-65, 2000.

RUBIN NET and RUBIN RH. The interaction of immunosuppression with infection in the organ transplant recipient. *Transpl Proc*, 26(suppl.1):16 – 19, 1994.

SALES MPS. Infecção fúngica em transplantado de pulmão: análise crítica de aspectos diagnósticos. Porto Alegre,1995. Tese de doutorado em Medicina: Pneumologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul .

SCHAEFERS HJ, WAXMAN MB, PATTERSON GA, et al. Cardiac innervation after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*, Jan;99(1):22-9, 1990.

SCHAEFERS HJ, HAYDOCK MB, COOPER JD. The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101: 1044 – 52, 1991.

SCHMID RA, BOEHLER A, SPEICH R, FREY HR, RUSSI EW, WEDER W. Bronchial anastomotic complications following lung transplantation: still a major cause of morbidity? *Eur Respir J* , Dec;10(12):2872-5, 1997.

SCOTT JP, FRADET G, SMYTH RL et al. Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant*, 10:626 – 37, 1991.

SCOTT JP, HIGENBOTTAM T, SHARPLES L. et al. Risk factors for obliterative bronchiolitis in heart-lung transplant recipients. *Transplantation*, 51: 813 –17, 1991.

SCOTT JP, HIGENBOTTAM T, CLELLAND CA et al. Natural history of chronic rejection in heart-lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 9: 510 – 15, 1990.

- SHENNIB H, MASSARD G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 57:506-11, 1994.
- SHUMWAY SJ. Rejection and Immunosuppression in lung transplantation. *Chest Surg Clin North Am*, 3:145 – 55, 1993.
- SMYTH R, SCOTT JP, BORYSIEWICZ LK et al. Cytomegalovirus infection in heart-lung transplant recipients: risk factors, clinical associations, and response to treatment. *JID*, 164:1045 – 50, 1991.
- SNELL GI, RABINOV M, GRIFFITS A, et al. Pulmonary allograft ischemic time an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transpl*, 15:160-68, 1996.
- STARZL TE, MARCHIORO TL, PORTER KA et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynec Obstet*, 124: 301 – 18, 1967.
- STRNAES VA, THEODORE J, OYER PE et al. Evaluation of heart-lung transplant recipients with prospective serial transbronchial biopsies and pulmonary function tests. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98:683-90, 1989.
- STEEN S, SJÖBERG T, PIERRE LEIF, LIAO Q, ERIKSSON L, ALGOTSSON L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *The Lancet*, 357(9259): 825-29, 2001.
- STRASSMAN MJ, LENSMEYER GL, WIEBE D et al. Three commercial polyclonal immunoassays for cyclosporine in whole blood compared: 1. Results with patient's specimens. *Clin Chem*, 36:115 – 18, 1990.
- TAGLIACOZZI G: *De Corturum Chirurgia per Insitioneum*. Venice, 61, 1597.

- TAZELAAR HD. Perivascular inflammation in pulmonary infections: Implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*, 10: 437 – 41, 1991.
- TEIXEIRA P. Rejeição Aguda em Transplante de Pulmão: análise crítica de 90 episódios em 42 pacientes. Porto Alegre, 1996 [ Tese de doutorado em Medicina: Pneumologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul ].
- TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 314:1140 – 45, 1986.
- THOMAS JM, THOMAS FT, EMARA M et al. Mechanisms of cell-mediated rejection In: BURDICK JF, RACUSEN LC, SOLEZ K, WILLIAMS GM *Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment* 2a.Ed Marcel Dekker, ch 2, 21 – 60, 1992.
- TRULOCK EP. Management of Lung Transplant Rejection. *Chest*, 103:1566-76, 1993.
- TRULOCK EP, COOPER JD, KAISER LR et al. The Washington University - BRNAes Hospital experience with lung transplantation. *JAMA*, 266 : 1943-46, 1991.
- UENO T, SNELL GI, WILLIAMS TJ, KOTSIMBOS TC, SMITH JÁ, RABINOV M, ESMORE DS . Impact of graft ischemic time on outcomes after bilateral sequential single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* , Jun; 67(6): 1577-82, 1999.
- ULMANN E. Experimentelle nierentransplantation. *Wien Klin Wschr*, 15:281-317, 1902.

VEITH FJ, Lung transplantation 1970. *Ann Thorac Surg*, 9: 580 – 83, 1970.

VEITH FJ, HAGSTRON JWC, ANDERSON WR et al. Alveolar manifestations of rejection: An important cause of the poor results with human lung transplantation. *Ann Surg*, 175: 336 – 48, 1972.

VEITH FJ, RICHARDS K. Improved technique for canine lung transplantation. *Ann Surg*, 171: 553-58, 1970.

VEITH FJ, KAMHOLZ SL, MOLLENKOPF FP, MONTEFUSCO CM. Lung transplantation 1983. *Transplantation*, 35: 271-8, 1983.

WALPORT M. Complement In: ROITT I, BROSTOFF J, MALE D. *Immunology* 3a. Ed Mosby, ch 12, p 12.1- 12.16, 1993.

WILDEVUUR RH, BENFIELD O. A review of 23 human lung transplantation by 20 surgeons. *Ann Thor Surg*, 9: 489 – 515, 1970.

WILIAMSON CS. Further studies on the transplantation of the kidney. *The J Urology*, 15 :231-53, 1926.

WINN JH. Antibody-mediated rejection In: BURDICK JF, RACUSEN LC, SOLEZ K, WILLIAMS GM *Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment* 2a.Ed Marcel Dekker, ch 2,21 – 60, 1992.

YAMASHITA M, SCHMID RA, et al. Pentoxifylline in flush solution improves early lung allograft function. *Ann Thorac Surg*, 61(4):1055-61, 1996.

YOUSEM SA, BERRY GC, BRUNT EM et al. A Working Formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant*, 9: 587 – 601, 1990.

YOUSEM SA, RAUDHAWA P, LOCKER J, PARADIS I et al. Posttransplant



Lymphoproliferative Disorders in Heart-Lung Transplant Recipients: Primary Presentation in the Allograft. *Hum Pathol*, 20:361 – 69, 1989.

YOUSEM SA, DUNCAN SR, GRIFFITH BP. Interstitial and airspace granulation tissue reactions in lung transplant recipients. *Am J Surg Pathol*, 16: 877-84, 1992.

ZEEVI A, KEENAN R, DUQUESNOY R. Lung transplantation: Bronchoalveolar lavage diagnosis of lung rejection. *Crit Care Report*, 2: 221, 1991.

ZENATI M, DOWLING on development of early infections in lung transplant recipients. *J Heart Transplant*, 9:502 –9, 1990.



