

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS EM
TRANSPLANTE DE PULMÃO: FATORES PREDITIVOS E
ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

JOSÉ DE JESUS PEIXOTO CAMARGO

ORIENTADOR: Prof. José da Silva Moreira

TESE DE DOUTORADO

2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS EM
TRANSPLANTE DE PULMÃO: FATORES PREDITIVOS E
ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

JOSÉ DE JESUS PEIXOTO CAMARGO

ORIENTADOR: Prof. José da Silva Moreira

TESE DE DOUTORADO

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre

2012

C172c Camargo, José de Jesus Peixoto

Complicações brônquicas em transplante de pulmão: fatores preditivos e alternativas terapêuticas / José de Jesus Peixoto Camargo; orient.

José da Silva Moreira. – Porto Alegre: UFRGS, 2012. 81 p.

Dissertação de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

1. Transplante de pulmão 2. Transplante de órgãos
3. Brônquios 4. Complicações pós-operatórias I. Camargo, José
de Jesus Peixoto II. Moreira, José da Silva III. título

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Ivan Faria Correa, meu mestre de cirurgia, que abriu meus olhos para os encantos da cirurgia torácica e me seduziu com a elegância de sua habilidade técnica incomparável.

- Ao Prof. Nelson da Silva Porto, o meu mestre querido, que me ensinou o que de melhor aprendi e me transmitiu o conceito de que em Medicina é muito mais difícil e meritório ser metódico e rotineiro do que esporadicamente heróico e brilhante. Meu eterno reconhecimento ao privilégio do convívio com seu cérebro luminoso.

- Ao Prof. José da Silva Moreira, amigo da primeira hora, parceiro confiável e permanente, maior impulsionador da Pós-Graduação no Pavilhão Pereira Filho.

- Ao Prof. William Spencer Payne, que permitiu que eu compartilhasse da excelência da Clínica Mayo, e me escancarou as portas da moderna Cirurgia Torácica.

- Ao Dr. João Polanczyk, que, como Diretor da Santa Casa no momento mais crítico de sua história, teve a perspicácia de perceber o quanto os transplantes de órgãos poderiam representar na qualificação institucional.

- Aos Drs. José Carlos Felicetti, Maria Eunice Oliveira, Paulo Teixeira, Paulo Cardoso, Dagoberto Godoy, Marcelo Rocha, Beatriz Moraes, Gisela Meyer, Marlova Caramori, Fabio Amaral, Artur Burlamaque, Aldemir Nogueira, e Spencer Camargo, que foram as indispensáveis alavancas técnicas e afetivas, quando decidimos investir neste ousado projeto de transplante de pulmão.

- Aos Drs. Sadi Schio, Clarice Costa, Letícia Sanchez, Fabíola Perin e Daniela Birrel que chegaram depois e abraçaram a causa com renovado entusiasmo e competência.

- Ao Dr. Tiago Machuca que, com sua voracidade científica e inquietude intelectual, sacudiu o marasmo de um serviço que, por obra dele, tem publicado muito mais.

- Ao Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, RS, pelas reiteradas lições de dedicação e entrega sem limites. Com este grupo aprendi o verdadeiro significado do atendimento multidisciplinar.

- Aos maiores empresários do RS que ajudaram a construir o Centro de Transplantes de Órgãos da Santa Casa e tornaram realidade um projeto que muitos consideravam delirante.

- Ao Prof. Affonso Berardinelli Tarantino, que mesmo à distância foi um Mestre muito próximo e sempre teve a palavra de incentivo, de afeto e de emoção, e permitiu no nosso convívio fragmentado, que aprendêssemos a valorizar seu prodigioso intelecto.

- Aos pacientes transplantados, pela lição de amor à vida e pela obstinação com que enfrentaram todas as adversidades com a inabalável determinação de quem quer recuperar a dignidade de viver.

- E finalmente às famílias dos doadores que sublimaram a dor da própria perda, para que famílias desconhecidas fossem poupadas de igual sofrimento.

EPIGRAFE

“A grandeza da vida de um homem se mede pela coragem com que ele se opõe às circunstâncias que os fracos atribuem ao destino”

(José Camargo)

“Existem pessoas cujas almas são como fogos tão incandescentes, que é impossível encará-las sem pestanejar, e quem se aproxima se incendeia”.

(Eduardo Galeano)

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	I
Lista de Figuras	II
Abreviaturas e Siglas	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 O TRANSPLANTE DE PULMÃO: ASPECTOS HISTÓRICOS	2
2.2 INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE PULMONAR	8
2.2.1 Transplante unilateral x transplante bilateral	9
2.2.2 Transplante lobar	10
2.2.3 Transplante cardiopulmonar	13
2.2.4 Candidato ideal para o transplante de pulmão	13
2.3 INDICAÇÕES ESPECÍFICAS POR ENFERMIDADE	14
2.4 CONTRA-INDICAÇÕES	14
2.5 SELEÇÃO DO RECEPTOR	26
2.6 ASPECTOS TÉCNICOS	28
2.6.1 A retirada dos pulmões do doador.....	28
2.6.2 Momentos críticos na condução anestésica	29
2.6.3 A utilização de circulação extra-corpórea	31
2.6.4 A técnica da pneumonectomia do receptor	33
2.6.5 A escolha do lado no transplante unilateral	34
2.6.6 A técnica do transplante unilateral	36
2.6.7 Peculiaridades técnicas do transplante bilateral	39
2.6.8 Peculiaridades do transplante bilobar com doadores vivos	41
2.7 COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS	44
2.7.1 Técnica cirúrgica	47
2.7.2 Outros aspectos cirúrgicos	50
2.7.3 Fatores de risco do doador/ receptor	50
2.7.4 Drogas e imunossupressores	61

2.7.5 Outros fatores de risco	62
2.8 EXEMPLOS CLÍNICOS DE COMPLICAÇÕES	
BRÔNQUICAS	64
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	76
3.1 OBJETIVO GERAL	76
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	76
4 REFERENCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	77
5 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS: ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS AND PATTERNS OF MANAGEMENT OF BRONCHIAL COMPLICATIONS FOLLOWING LUNG TRANSPLANTATION	87
6 ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUES: ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS E PADRÕES DE TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS EM TRANSPLANTE PULMONAR	109
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	132

Lista de Tabelas

Tabela 1: Transplante de Pulmão no Brasil

Tabela 2: Classificação das Complicações da Via Aérea em Tx de Pulmão

Lista de Figuras:

Figura 1-a: Lobo inferior sendo submetido a preservação com perfusão e ventilação simultâneas.

Figura 1-b: Rx de tórax típico de fibrose cística avançada.

Figura 1-c: Imagem do lobo inferior D ocupando toda a cavidade pleural desse lado.

Figura 1-d: Rx de tórax pós-implante de lobo inferior D (do pai). Severo edema do pulmão nativo a esquerda.

Figura 2-a: Paciente masc., 57 anos, portador de enfisema difuso severo, VEF1 12% do previsto. 2-b: Pós-operatório de transplante unilateral, bem sucedido, de pulmão direito.

Figura 3: SDR, 59 anos, submetido a TX Unilateral E por enfisema, um doador de mesmo tamanho implica em hiper-insuflação do pulmão nativo e menor ganho funcional. Neste caso, FEV1 pós-Tx: 49% do previsto.

Figura 4: LS, 59 anos, FEV1 21%, recebeu um pulmão esquerdo de um doador mais alto (1,70 x 1,84 m) e mais pesado (67 Kg x 85 Kg). VEF 1 pós-Tx: 69% do previsto.

Figura 5ª e 5b: LS, fem, 42 anos. Fibrose pulmonar severa, com alta dependência de O₂ (6-7l/min), PSA: 80 mmHg, aumento de cavidades D.

Figura 5-c: Controle radiológico, 4 anos depois, mostrando a perfeita condição do pulmão transplantado a esquerda e a progressão da doença no pulmão nativo.

Figura 5-d: O cintilograma perfusional mostra o desvio quase completo do fluxo sanguíneo para o pulmão transplantado.

Figura 6-a: Hipertensão pulmonar primária severa (PSAP: 124mmHg) encaminhado ao transplante pulmonar bilateral.

Figura 6-b: Controle depois de 3 meses com restabelecimento da configuração cardíaca anatômica e normalização da pressão na artéria pulmonar (22mmHg).

Figura 7-a: Rx de tórax de paciente de 23 anos com fibrose.

Figura 7-b: TC de tórax mostrando as lesões típicas de uma Fibrose Cística avançada, com as bronquiectasias características. Figura 7-c: Rx de tórax no terceiro mês pós-op, com excelente evolução pós-Tx duplo de pulmões.

Figura 8: Bloco bi-pulmonar mantido inflado durante o transporte, sob clampeamento traqueal. Figura 9ª e 9bÇ Fibrose pulmonar severa com área bolhosa em lobo superior D e relativa preservação do lobo superior E.

Figura 9-c: Rx de tórax, 4 anos depois do transplante de pulmão D.

Figura 9-d: Cintilografia mostrando que, no pós-op, 75% da perfusão estava no pulmão transplantado a direita.

Figura 10: Técnica de anastomose arterial a direita, realizada com sutura contínua, em dois segmentos, com fio inabsorvível fino (6-0)

Figura 11: Técnica da anastomose venosa, com preservação de um cone atrial, sem individualização das veias pulmonares. O cone é implantado diretamente no átrio.

Figura 12: A toracotomia bilateral com secção transversa do esterno (Clam Shell incision) permite ampla visualização de ambas as cavidades e tem sido usada em alguns transplantes.

Figura 13: Aspecto saudável de uma anastomose traqueal em transplante duplo e angiograma, mostrando a reconstituição da circulação brônquica e traqueal.

Figura 14: A parede posterior é aproximada com PDS 4-0, em sutura contínua, e a parede cartilaginosa com pontos separados, do mesmo fio absorvível.

Figura 15: Sutura continua da membranosa, e passagem de fios em U, que favorecem a “telescopagem” do brônquio do doador.

Figura 16: Necrose brônquica parcial, tratada conservadoramente, com boa evolução.

Figura 17-a: Rx de tórax com achados típicos de silicose avançada, inclusive com pneumotórax ex-vácuo a esquerda.

Figura-17-b: Rx de tórax pós-Tx de pulmão E, com área de consolidação e infiltrado pulmonar sugestivo de rejeição aguda precoce, confirmada por biópsia.

Figura 17-c: Estenose brônquica ao nível da anastomose com cerca de 3 mm de luz.

Figura 17-d: TC de tórax com reconstrução mostrando a presença de tecido vegetante na luz brônquica e a presença de mínima quantidade de ar bloqueado pelo tecido peribrônquico.

Figura 17-e: Prótese de silicone (Hood) montada em broncoscópio rígido e pronto para ser inserida, depois de dilatada a estenose.

Figura 17-f: TC de tórax pós-inserção da prótese mostrando o restabelecimento da luz brônquica normal.

Figura 17-g: TC com reconstrução mostrando a restauração da luz brônquica na presença da prótese intraluminal.

Figura 17-h: Rx de tórax da alta hospitalar, com boa evolução das complicações iniciais.

Figura 18-a: TC de tórax com alterações características de FPI, em fase avançada, com faveolamento alveolar. Doença mais grosseira a esquerda.

Figura 18-b: TC de tórax com reconstrução, mostrando a extensa necrose brônquica com presença de grande quantidade de ar fora da via, na zona da deiscência completa.

Figura 18-c: Rx de tórax mostrando a boa expansão do lobo inferior remanescente a esquerda, ocupando integralmente a cavidade pleural desse lado.

Figura 18-d: TC de tórax evidenciando a perfeita reconstrução da via aérea esquerda, com brônquios, segmentar superior e basilar, de calibres normais.

Figura 19-a: TC helicoidal mostrando irregularidades do brônquio principal esquerdo com redução de calibre na zona da anastomose.

Figura 19-b: Nova TC helicoidal depois da colocação da prótese auto-expansível. Extremidade da prótese junto acarina interlobar. Calibre adequado do brônquio lobar inferior e moderada redução de calibre do lobar superior.

Figura 19-c: Técnica de inserção da prótese brônquica da Boston Scientific.

Figura 19-d: Sub-occlusão do brônquio lobar inferior por exuberante tecido de granulação, removidos com fórceps.

Figura 20-a: 55 anos, Tx unilateral E, por fibrose severa. Sofrimento isquêmico da anastomose com obliteração quase total do LSE e granuloma exuberante na linha de sutura. Moderada redução de calibre do lobar inferior. Considerado inviável o tratamento com “stent” brônquico.

Figura 20-b: Imagens da TC helicoidal, mostrando a perfeita e simétrica reconstrução da carina interlobar. Paciente assintomático e CVF 78% do previsto no sexto mês pós-operatório.

Figura 21-a: Achados tomográficos que documentam a presença de uma fistula brônquica, contida pelo tecido de proteção da anastomose, mas propiciando a permanência de um abscesso adjacente a artéria pulmonar.

Figura 21-b: A artéria pulmonar esquerda reparada, e a carina interlobar exposta depois de ressecada a zona da anastomose necrótica.

Figura 21-c: A re-anastomose sendo precedida com sutura contínua da parede posterior.

Figura 21d e 21e: Imagens da TC helicoidal e da broncoscopia, mostrando a patência da via aérea reconstruída.

Figura 21-f: Imagens da TC helicoidal, mostrando a perfeita reconstrução cirúrgica da carina interlobar esquerda.

Abreviaturas e Siglas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BAAR - Bacilo Álcool Resistente

CEC - Circulação Extra Corpórea

CMV - Citomegalovirus

CTI - Centro de Tratamento Intensivo

CVF - Capacidade Vital Forçada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EUA - Estados Unidos da América

FEV1 - Forced Expiratory Volume in one second

Fi O₂ - Fração de oxigênio no ar inspirado

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPP - Hipertensão Pulmonar Primária

ISHLT - International Society of Heart and Lung Transplantation

INCOR - Instituto do Coração

IV - Intra Venoso

LSE - Lobo Superior Esquerdo

NYHA - New York Heart Association

PSAP - Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

TC - Tomografia Computadorizada

Tx - Transplante

VEF1 – Volume Expiratório Forçado em 1 segundo

RESUMO

Histórico: Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos, as complicações brônquicas continuam tendo um impacto na sobrevida dos pacientes transplantados de pulmão. O objetivo deste trabalho, já aceito para publicação no European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, é detectar os fatores que se correlacionam com complicações brônquicas e aferir os resultados conseguidos no manejo dessas intercorrências.

Métodos: Foram revisados retrospectivamente 90 pacientes submetidos a transplante de pulmão com doadores cadavéricos, na nossa instituição entre Janeiro de 2004 e Fevereiro de 2009. Dados relacionados com os receptores e doadores e os elementos do intra e do pós-operatório foram coletados para análise.

Resultados: De um grupo de 90 pacientes, foram identificadas complicações brônquicas em 17 (17,5%). As complicações observadas foram as seguintes: 10 estenoses brônquicas, cinco broncomaláceas e duas deiscências. Dez pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico aberto para reconstrução brônquica e sete foram tratados com broncoscopia intervencionista ou observação. A análise estatística univariada identificou como significativas as seguintes variáveis: %FEV1 pré-operatório ($p=0,016$), sangramento intra-operatório > 500 ml ($p=0,003$), balanço hídrico pós-operatório imediato ($p=0,037$), horas de dependência de drogas vasopressoras ($p=0,041$) e dias de internação hospitalar pós-operatória ($p=0,042$). Na análise multivariada, somente o FEV1% aumentado ($p=0,04$), sangramento intra-operatório > 500 ml ($p<0,003$) e a extensão da internação ($p=0,034$) persistiram estatisticamente significativos.

Conclusões: Hemorragia intra-operatória pode ser correlacionada com complicações brônquicas pós-transplante de pulmão. Como esta variável está potencialmente sob o controle do cirurgião, todo o cuidado seria tomado para torná-la menos expressiva quanto possível.

ABSTRACT

History: Despite the advances of the last years, bronchial complications keep having an impact in lung transplant patients survival. The aim of this trial, already accepted for publication in The European Journal of Cardiothoracic Surgery, is to detect factors correlated to the bronchial complications and to confirm the results obtained in managing these occurrences.

Method: Ninety patients, submitted to lung transplantation with deceased donor, in our Institution between January/2004 and February/2009, were retrospectively reviewed. Data related to the receptors and donors, and from the trans and postoperative period were collected for analysis.

Results: In a group of 90 patients, bronchial complications were found in 17 (17.5). The complications observed were as follow: 10 bronchial stenosis, 5 bronchomalacia and 2 deiscences. Ten patients were submitted to open surgery procedure for bronchial reconstruction and 7 were treated with interventionist bronchoscopy or observation. The univariate analysis found with statistic significance the following variables: Preoperative %FEV1 ($p=0.016$), transoperative bleeding > 500 ml ($p=0.003$), immediate postoperative hydric balance ($p=0.037$), hours in dependence of vasopressive drugs, ($p=0.041$) and postoperative days to hospital discharge ($p=0.042$). In the multivariate analysis, only the increased %FEV1 ($p=0.04$), transoperative bleeding > 500 ml ($p<0.03$) and the number of hospital days ($p=0.034$) continued with statistic significance.

Conclusion: Transoperative bleeding may be related to bronchial complications after lung transplant. As the variable potentially under the surgeon control, all care would be taken to have it as less expressive as possible.

1 INTRODUÇÃO

O primeiro transplante pulmonar bem sucedido é creditado ao grupo de Toronto, em 1983, que realizou um procedimento unilateral esquerdo em um paciente de 57 anos com fibrose intersticial, até então considerada doença ideal para a realização do transplante. (COOPER J, 1987).

O primeiro transplante pulmonar da América Latina foi realizado na cidade de Porto Alegre em maio de 1989, pelo grupo da Santa Casa, liderado pelo autor. Na seqüência este grupo se firmaria como o principal dentro do Brasil.

Atualmente, o transplante pulmonar tem se consolidado como importante modalidade terapêutica em doenças pulmonares em fase avançada. Inicialmente, se considerava o paciente com fibrose como o ideal para o transplante – a baixa complacência e elevada resistência vascular pulmonar favoreceriam tanto a ventilação quando a perfusão preferencialmente para o enxerto. Na seqüência, a demonstração de que a hiperinsuflação do pulmão nativo em pacientes com enfisema poderia ser controlável estimulou a realização do transplante para esta população e rapidamente se firmou como principal indicação.

A complicação brônquica por muito tempo foi considerada o principal obstáculo para a aplicabilidade clínica do transplante de pulmão. O fato de ser o único órgão sólido transplantado a não ter sua circulação sistêmica restaurada de imediato justifica o temor da sua incidência.

Vários estudos têm se direcionado para a identificação de fatores que possam estar relacionados a complicações brônquicas pós-transplante. Entretanto, a maioria deles aponta para variáveis pouco relevantes ou pouco modificáveis clinicamente. Ainda, as estratégias terapêuticas empregadas reforçam a ideia de que a complicação da via aérea pode ser tratada de várias formas, mas que a resolução definitiva é difícil de se conseguir.

O presente estudo avaliou a incidência de complicações brônquicas em uma população de pacientes transplantados. Diversas variáveis foram estudadas em modelo estatístico uni e multi-variado com o objetivo de detectar fatores independentemente relacionados a essa ocorrência. Ainda, o tipo de tratamento empregado e seus resultados foram analisados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O TRANSPLANTE DE PULMAO - ASPECTOS HISTÓRICOS

A história do transplante de pulmão remonta ao início do século XX, quando foram realizados os trabalhos pioneiros de Carrel, que descreveu vários modelos de transplante e padronizou a técnica de anastomoses vasculares. Essas pesquisas de significado histórico lhe renderam anos depois, em 1912, o prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia (Meyers, 2002).

Muito mais tarde, Demakow, em 1946, na Rússia, realizou uma série de experiências extremamente engenhosas, com proposição de nada menos do que 24 modelos diferentes para transplante de coração isolado, ou do bloco cardiopulmonar acoplado a um ou dois pulmões. Isso tudo na era pré-circulação extracorpórea. (Demakow, 1962).

Metras (1951), descrevendo os aspectos técnicos do transplante, propôs a anastomose venosa ao nível do átrio e considerou tecnicamente mais simples o transplante à esquerda, pela exposição mais fácil do átrio daquele lado.

Na década de 50, pesquisadores como Juvenelle, Hardin, Nigro e outros descreveram as alterações estruturais do pulmão pós-transplante. Surgiu então o conceito de resposta ao re-implante, como uma perda funcional de intensidade variável decorrente de uma combinação de fatores que incluem: interrupção transitória da drenagem linfática, denervação, isquemia prolongada, e manipulação cirúrgica. Um pouco adiante se discutiria os danos resultantes da redução da produção da substância surfactante, decorrente da interrupção transitória da perfusão pulmonar, e bem mais modernamente uma versão sofisticada da resposta ao re-implante, definida como injúria de reperfusão, quando os elementos envolvidos no dano alvéolo-capilar, como os radicais livres de O₂, puderam ser identificados.

Em 1963, depois de numerosos experimentos em animais, mas contando com recursos escassos para o controle da rejeição, já que a Azatioprina era, das drogas disponíveis, a mais eficaz, James Hardy (1963) em Jackson, EUA, realizou o primeiro transplante em humano. Um paciente enfisematoso, portador de câncer de pulmão, claramente irrisecável pela descrição cirúrgica, com abscesso teleneoplásico, foi submetido a um transplante de pulmão direito. O doador morrera de insuficiência cardíaca, o que assegura algum grau de edema no pulmão transplantado. O paciente morreu depois

de 18 dias, com complicações renais e infecciosas. O transplante pulmonar se revelou um procedimento tecnicamente factível, mas havia um longo caminho a ser percorrido até a sua definitiva incorporação a moderna terapia das enfermidades pulmonares terminais.

Os anos que se seguiram foram úteis do ponto de vista de aprendizado, mas absolutamente desastrosos quanto aos resultados: cerca de 38 pacientes foram transplantados em vinte centros diferentes, e apenas um paciente teve sobrevida maior do que poucas semanas. Um paciente de Derom (1971), na Bélgica, sobreviveu 10 meses, a maioria dos quais no hospital. Praticamente todos os outros morreram nas primeiras 4 semanas, sendo que os problemas decorrentes da dificuldade de cicatrização brônquica foram responsáveis por mais de 75% daquelas mortes.

Nos anos que antecederam a utilização clínica da Ciclosporina-A, sem dúvida a conquista mais importante em três décadas, o pulmão foi considerado o pior órgão para ser transplantado, devido a complicações evidentemente mais frequentes do que com outros transplantes.

Em 1978, Pearson e seu grupo, em Toronto, procederam a um transplante de pulmão esquerdo num jovem com fibrose pulmonar. Depois de uma evolução inicial favorável, o paciente apresentou uma fístula brônquica e morreu. Este caso motivou a busca, em laboratório, de uma solução para este que, pelo menos aparentemente, era o maior problema para o futuro do transplante pulmonar. Os primeiros resultados desta pesquisa surgiram em 1981, quando Lima e cols. descreveram a importância da proteção brônquica com epíploon, depois de terem demonstrado, experimentalmente, que após 4 dias se podia documentar, por arteriografia, a presença de neoformação vascular entre o epíploon e a parede brônquica. O mesmo grupo demonstrou a presumível interferência do corticóide na cicatrização brônquica, o que o transformou, naquela época, numa droga proscrita para o pós-operatório inicial. A maioria desses conceitos foi derrubada nos anos seguintes: nem o uso de epíploon era imprescindível, nem o emprego do corticóide era nocivo.

A experiência subsequente demonstrou que a melhora na cicatrização precoce do brônquio dependia muito mais da profilaxia da rejeição aguda obtida com a Ciclosporina, do que da cobertura do brônquio com epíploon. Do mesmo modo ficou evidente que o uso precoce do corticóide, como um auxiliar na imunossupressão, era muito útil, porque a prevenção da rejeição aguda era mais importante para o resultado final do que os

potenciais efeitos retardadores da cicatrização que se atribui ao corticóide no pós-operatório precoce.

Enquanto aqueles estudos se processavam em Toronto, o grupo da Universidade de Stanford (Rice, 1981) divulgava os resultados entusiásticos do transplante cardiopulmonar, a maioria deles realizados em pacientes com hipertensão pulmonar primária. A possibilidade de substituir-se o coração, presumivelmente também afetado, a prevenção de complicações infecciosas a partir do pulmão nativo, e a facilidade do reconhecimento precoce de eventuais episódios de rejeição através da biópsia do miocárdio, um procedimento já incorporado à rotina do pós-transplante cardíaco, foram anunciadas como potenciais vantagens do transplante cardiopulmonar sobre o transplante pulmonar isolado. O tempo, outra vez, se encarregaria de banir a maioria destes conceitos.

Apesar do aparente desvio de rota em direção ao transplante cardiopulmonar, o Grupo de Toronto não desistiu da idéia de transplantar o pulmão e, em 1983, procedeu ao primeiro transplante pulmonar isolado da era pós-Ciclosporina (Toronto Lung Transplant Group, 1986). O paciente, um professor universitário de 57 anos, portador de fibrose pulmonar idiopática, submeteu-se a um transplante de pulmão esquerdo com resultado funcional espetacular. O sucesso foi atribuído à cobertura brônquica com epíploon e à prescrição de corticóide somente depois de três semanas. O paciente morreu seis anos depois, de insuficiência renal, secundária a nefrotoxicidade da Ciclosporina-A.

Nos anos que se seguiram o transplante pulmonar avançou muito lentamente, limitado que estava aos casos de fibrose pulmonar. Na época, a fibrose pulmonar era considerada a indicação ideal e o enfisema uma contra-indicação formal devido a experiências prévias que observaram uma elevada incidência de hiperinsuflação do pulmão nativo com compressão do pulmão transplantado e importante distúrbio da relação ventilação-perfusão. As doenças vasculares e supurativas eram tratadas com transplante cardiopulmonar.

A escassez de doadores e a observação de frequente ocorrência de bronquiólite obliterante pós-transplante cardiopulmonar estimularam a pesquisa de alternativas terapêuticas, especialmente para as doenças supurativas. Em 1988, o grupo de Toronto (Patterson, 1988) descreveu a técnica para transplante pulmonar duplo, com anastomose traqueal, e realizado através de esternotomia mediana.

No final da década de oitenta, ocorreram dois progressos importantes: a demonstração por um grupo de Paris (Mal, 1989) que o transplante unilateral podia ser utilizado em enfisema com excelentes resultados. Esses autores publicaram os primeiros casos de transplante unilateral por enfisema e demonstraram que, de fato, ocorria alguma hiperinsuflação do pulmão nativo, bem como uma moderada desproporção da relação ventilação perfusão sem, no entanto, comprometer o resultado funcional. Isso representou um grande impulso para o transplante pulmonar, dada a elevada prevalência desta doença.

Logo depois, o grupo de San Antonio, EUA (Calhoun, 1991) propôs modificações técnicas que incluíam o reaproveitamento de uma idéia antiga de Veith (1973) que idealizou a anastomose brônquica com “telescopagem”. Este reforço da anastomose representado pela “telescopagem” permitia dispensar a cobertura brônquica com epíploon, com evidente simplificação e redução da morbidade do transplante.

Ainda que a tendência à “telescopagem” seja algumas vezes espontânea pelo fato do brônquio do receptor ser usualmente mais calibroso do que o do doador, devido à negatividade pleural aumentada em decorrência da doença, o emprego sistemático dessa técnica, como proteção da anastomose, tem sofrido algumas críticas.

Em 2001, uma publicação que comparou as duas técnicas, “telescopagem” x boca a boca, demonstrou que as complicações brônquicas eram mais frequentes no grupo da “telescopagem”. (Garfein, 2001).

Por outro lado, o grupo de San Antonio (Calhoun, 1991) recomendava o uso precoce de corticóide, iniciado no perioperatório. Os resultados favoráveis evidenciaram que o grupo de Toronto havia superestimado a importância da proteção do epíploon bem como do efeito nocivo da corticoterapia precoce. Em resumo, a evolução favorável, que se devia fundamentalmente ao melhor controle da rejeição precoce pelo acréscimo da Ciclosporina-A, tinha sido equivocadamente atribuída a fatores menores, entre os quais o uso de epíploon para proteger a anastomose brônquica. Estudos posteriores mostraram o efeito benéfico do corticóide na preservação do enxerto (Inui, 1993).

Do ponto de vista clínico, o Grupo de San Antonio propôs o uso sistemático de globulina anti-linfocítica no esquema inicial de imunossupressão, uma idéia posteriormente abandonada devido a elevada incidência de infecção por Citomegalovirus no grupo de pacientes assim tratados.

O transplante duplo de pulmões com anastomose traqueal como idealizado por Patterson (1986) se acompanhou, como era de se presumir pela grande extensão de brônquio isquêmico, de dificuldades de cicatrização. No relato dos primeiros 14 casos, os autores descreveram 7 complicações importantes, incluindo 4 casos de deiscência precoce e morte (Patterson, 1990).

A evidente necessidade de mudança na estratégia cirúrgica introduziu duas modificações: a revascularização brônquica com anastomose da artéria brônquica na aorta ou um de seus ramos e a anastomose dos brônquios em separado. A revascularização brônquica por micro cirurgia, devido a maior complexidade do procedimento, não tem logrado muitos simpatizantes, estando atualmente em uso apenas em poucos centros, a maioria dos quais na França, sendo Couraud (1992) o seu principal defensor.

A anastomose brônquica em separado foi primeiramente realizada como uma modificação da técnica original da anastomose traqueal, um procedimento complicado, com circulação extracorpórea total, anastomose venosa na parede posterior do átrio esquerdo, e, conseqüentemente, um longo tempo cirúrgico.

Em 1990, Pasque e cols, em St. Louis, descreveram o transplante bilateral seqüencial, com toracotomia anterior ampla e secção transversa do esterno (clam shell incision). Esta técnica, de execução mais simples, vem sendo empregada na maioria dos centros especializados, para o transplante duplo de pulmões.

Mais recentemente, (Meyers, 1999) tem sido proposto o transplante duplo por toracotomias anterolaterais, sem secção do esterno, evitando-se com isso as dificuldades de cicatrização do esterno, observadas, especialmente, em pacientes mais idosos e em uso crônico de corticóide. A proposta atual é que a secção do esterno (clam shell incision) seja reservada para alguma eventual dificuldade técnica.

Nos últimos anos, uma proposta interessante foi apresentada pelo grupo da Universidade de Southern California School of Medicine (Cohen, 1994), com a utilização de lobos de doadores vivos para transplantes em receptores pequenos, para os quais a obtenção de doadores cadáveres é mais difícil.

Os mais prováveis beneficiados dessa técnica serão os pacientes com idades entre 10 e 15 anos, uma faixa etária de receptores não tão pequenos que um lobo de adulto não caiba na cavidade, nem tão grandes que um lobo de adulto não consiga preenche-la.

Coincidentemente, essa é uma faixa etária em que ocorre a maioria das mortes por fibrose cística, uma excelente indicação para o transplante com doadores vivos.

Os resultados iniciais com transplantes de lobos de familiares, em geral pai e mãe, tem revelado resultados animadores: as rejeições são mais raras e menos intensas, como aliás era de se presumir, pela maior chance de histocompatibilidade. Essa maior compatibilidade imunológica tem repercutido nos resultados a longo prazo, com índices de sobrevivência em 5 anos superiores aos observados em doadores cadavéricos (75% x 50%).

O primeiro transplante pulmonar da América Latina foi realizado na cidade de Porto Alegre em maio de 1989, pelo grupo da Santa Casa, liderado pelo autor. Na seqüência, este grupo se firmaria como o principal centro sul-americano, tendo realizado até julho de 2009, 321 transplantes, o que representa 64% da experiência brasileira.

Também merece destaque o grupo do INCOR, em São Paulo, com 114 transplantes pulmonares até a presente data. Com experiências menores figuram o Hospital Universitário do Fundão (RJ), o Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina (SP) e o Hospital de Clínicas de Belo Horizonte (MG), conforme a tabela abaixo ilustra:

TRANSPLANTE DE PULMÃO NO BRASIL	
Experiência até junho 2009 – 497 casos	
Brasília.....	01
Belo Horizonte	12
Rio de Janeiro	24
São José do Rio Preto	02
São Paulo (SP)	141
<i>Hosp. São Paulo.....</i>	<i>20</i>
<i>Incor</i>	<i>114</i>
<i>Beneficência</i>	<i>07</i>
Porto Alegre	317 (63,7%)

2.2 INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE PULMONAR

A fibrose pulmonar foi inicialmente considerada a indicação ideal para o transplante de pulmão, pois nessa patologia o órgão está igualmente rígido para a perfusão e a ventilação, de maneira que, após o transplante, ambas se farão predominantemente para o órgão transplantado. Além disso, por se tratar de uma enfermidade seca, o pulmão nativo não costuma sediar infecções que coloquem em risco o órgão transplantado.

Por outro lado, se recomendava que no enfisema só pudesse ser indicado o transplante duplo, pois se acreditava que, no transplante unilateral, haveria um desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, além da tendência à hiper-expansão do pulmão nativo. Iniciada a experiência com o transplante unilateral na França, (Mal, 1989) se verificou que, em algum grau, essas disfunções realmente ocorriam, mas eram irrelevantes para o desempenho do órgão transplantado.

Atualmente, a enfermidade obstrutiva crônica, incluídos aqui os deficientes de alfa-1-antitripsina, representa cerca de 50% dos transplantes de pulmão, com a tendência crescente de que, cada vez mais, e sempre que possível, se proceda ao transplante bilateral.

Entre as enfermidades supurativas, a fibrose cística é a principal indicação, respondendo por até 30% de todos os transplantes pulmonares nos EUA.

Demais indicações incluem: hipertensão pulmonar, primária ou secundária, bronquiectasias, bronquiolite obliterante, linfangiomatose, retransplante e outras.

O transplante pulmonar pode ser unilateral ou bilateral, dependendo da condição da doença. Assim sendo, temos as seguintes indicações vigentes:

Quadro 1: INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE PULMONAR

a) Transplante unilateral

- Enfisema puro
- Enfisema pulmonar em pacientes com mais de 50 anos de idade
- Fibrose pulmonar idiopática ou secundária
- Hipertensão pulmonar

b) Transplante bilateral

- *Fibrose cística*
- *Bronquiectasias*
- *DPOC infectada*
- *Enfisema em pacientes jovens (<50 anos)*
- *Hipertensão pulmonar primária ou secundária.*

c) Transplante Lobar ou Bilobar**d) Transplante Cardiopulmonar****2.2.1 TRANSPLANTE UNILATERAL x TRANSPLANTE BILATERAL**

Existem duas situações pacíficas na seleção do procedimento: a fibrose pulmonar, idiopática ou secundária, onde a eficácia do transplante unilateral está suficientemente testada, e a doença supurativa bilateral, onde a necessidade de transplante duplo é inquestionável.

Nas outras situações, a escolha do procedimento carece de discussões e da análise de circunstâncias peculiares ao receptor.

O enfisema difuso tem sido tratado com frequência com transplante unilateral, mas a maior durabilidade do enxerto e o previsível melhor desempenho funcional do transplante duplo tem estimulado sua indicação em pacientes mais jovens. Por outro lado, a presença de enfisema com bolhas grandes também torna recomendável o transplante duplo, evitando-se os riscos de hiperinsuflação do pulmão nativo.

Quando não houver condições de transplante duplo, uma boa alternativa para prevenir a hiperinsuflação contralateral é associar o transplante unilateral à cirurgia redutora do pulmão nativo (Todd, 1997).

Na hipertensão pulmonar, a experiência inicial foi com transplante unilateral, que já demonstrou sua efetividade na reversão da cor pulmonale e na boa qualidade de vida do transplantado, mas as complicações pós-operatórias decorrentes da extraordinária resistência ao fluxo no pulmão nativo, que transfere praticamente toda a perfusão para o pulmão transplantado e acarreta dessaturação severa se ocorre qualquer disfunção no órgão recém transplantado, tem estimulado a recomendação de transplante duplo em hipertensão pulmonar.

Na experiência do grupo de Pittsburgh (Bando, 1994), os resultados do transplante unilateral em hipertensão pulmonar primária ou secundária foram inferiores aos observados no transplante pulmonar bilateral ou no transplante cardiopulmonar, quanto os índices funcionais (débito cardíaco, normalização da pressão na artéria pulmonar), bem como de sobrevida em 1 ano. Por estas razões, também este centro considera recomendável, sempre que possível, o transplante bilateral em hipertensão pulmonar.

Nas doenças supurativas, nenhuma discussão, o transplante bilateral é obrigatório, sendo que a única alternativa possível nesses casos, transplante unilateral com pneumonectomia contralateral, estará reservada a situações muito especiais. (Novik, 1991)

2.2.2 TRANSPLANTE LOBAR

A experiência pioneira de Starnes (1991) buscou solucionar uma dificuldade importante, a de obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos. Como o doador pediátrico é ainda mais raro e há uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante lobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma proposta ousada e inteligente.

Com o decorrer do tempo, a experiência consagrou duas observações:

- a. o transplante deve ser bilobar, pois um lobo só não oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório, e de eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações freqüentes, como injúria de reperfusão, rejeição aguda, infecção, etc...
- b. os episódios de rejeição aguda são freqüentes, devido a intensa atividade imunológica dos pacientes jovens, muitas vezes são unilaterais (dois doadores distintos), mas as rejeições crônicas são raras, o que era previsível pela histocompatibilidade decorrente dos laços sanguíneos (mãe, pai, irmão e tios tem sido os doadores relatados para esse grupo).

A maioria dos receptores está entre 10 e 15 anos de idade, quando o candidato tem um tamanho de tórax compatível com as dimensões de um lobo inferior de adulto.

A técnica proposta por Starnes utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes, (pai e mãe na maioria das vezes) para substituir, respectivamente, um e outro pulmão.

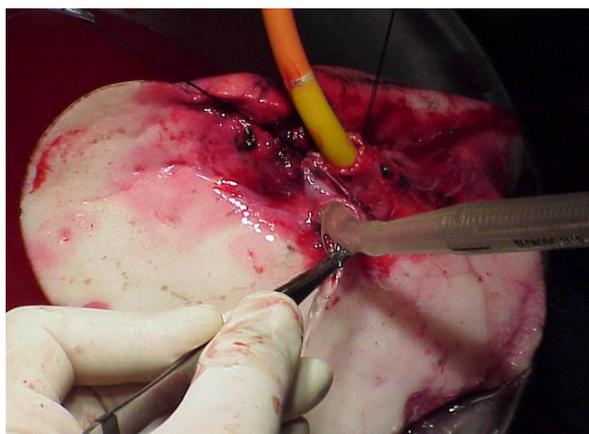


Figura 1-a: Lobo inferior sendo submetido à preservação com perfusão e ventilação simultâneas.

O lobo retirado de cada um dos doadores é submetido ao processo de preservação numa bacia com soro gelado, no qual um sistema improvisado mantém a ventilação manual (Ambu) por intubação brônquica, e uma cânula vascular inserida na artéria permite a perfusão com 1 litro ou mais de Perfadex, até que o lobo se torne completamente exangue. (Figura 1-a)

O caso abaixo é de um menino de 14 anos, portador de fibrose cística severa com 14% de FEV1, dependente de O2 há 3 anos, encaminhado para transplante bilobar, tendo pai e mãe como doadores de lobos. (Figuras 1-b, 1-c)

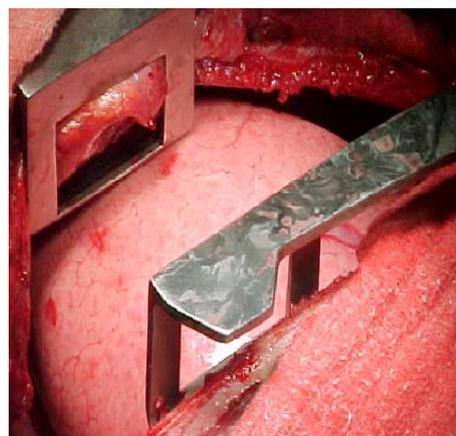


Figura 1-b: Rx de tórax típico de fibrose cística avançada.

Figura 1-c: Imagem do lobo inferior D ocupando toda a cavidade pleural desse lado.



Figura 1-d: Rx de tórax pós-implante do lobo inferior D (do pai). Severo edema do pulmão nativo à esquerda.

As semelhanças anatômicas do lobo inferior com o pulmão correspondente facilitam enormemente a técnica do transplante lobar. A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco, certamente, tem participação expressiva nos resultados tardios: enquanto nos transplantes convencionais a expectativa de sobrevida em 5 anos é de apenas 50%, com doadores vivos relacionados, essa expectativa de vida sobe para 75%, em 5 anos.

Starnes comparou 14 transplantes com doadores vivos com 11 transplantes com doador cadavérico e verificou que os episódios de rejeição aguda e as provas funcionais em 1 ano são comparáveis. Em 2 anos, as diferenças são nítidas (0% x 86% de alguma evidência clínica ou funcional de BO). Sobrevida em 1 ano (85 x 79%) e 2 anos (77 x 67%). A ampliação da experiência para 53 casos revelou a persistência das diferenças anteriormente observadas. (Woo, 2001) A incidência baixíssima de bronquiólite obliterante levou os autores a cogitarem de esquema de imunossupressão mais leve neste grupo e a considerarem o transplante pulmonar com doadores vivos o procedimento ideal em crianças.

2.2.3 TRANSPLANTE CARDIOPULMONAR

A substituição simultânea dos pulmões e do coração, em bloco, foi considerada, no início dos anos 80, a técnica mais adequada para tratar pneumopatias terminais, muitas vezes associadas a algum grau de disfunção cardíaca. Por outro lado, a técnica de biópsia miocárdica recém desenvolvida se apresentava como uma modalidade segura de reconhecimento precoce de rejeição do enxerto. A experiência, no entanto, demonstrou que se estava partindo de premissas falsas: as rejeições raramente eram sincrônicas, sendo muito mais frequentes no pulmão do que no coração, e a morbimortalidade no transplante cardiopulmonar era muito maior do que a observada no transplante pulmonar isolado. Por outro lado, a bronquiolite obliterante foi descrita em percentual muito alto no transplante em bloco, ainda que a explicação para este achado não seja muito clara.

Estas observações, somadas à constatação de que as eventuais alterações cardíacas presentes no pré-transplante eram reversíveis em curto prazo, se somaram à escassez de doadores de órgãos para mudar a orientação inicial. Não parecia coerente desperdiçar os escassos corações disponíveis em receptores nos quais a substituição do coração fosse prescindível.

Atualmente, o transplante cardiopulmonar tem sido reservado a uma diminuta população, representada pelos portadores de cardiopatias congênitas incorrigíveis cirurgicamente e associadas à hipertensão pulmonar severa.

2.2.4 CANDIDATO IDEAL PARA O TRANSPLANTE DE PULMÃO

Paciente portador de pneumopatia terminal, com severa limitação funcional, com expectativa de vida menor do que 18 meses, sem outras alternativas terapêuticas, sem comorbidades, com menos de 65 anos de idade, com adequada condição psicossocial e familiar, e boa motivação para viver.

2.3 INDICAÇÕES ESPECÍFICAS POR ENFERMIDADE

a) Enfisema Pulmonar

O momento mais adequado da indicação é uma questão difícil e ainda submetida a algumas controvérsias.

A sobrevida no primeiro ano após o transplante pulmonar, segundo o “Registro Internacional de Saint Louis”, é de 74% para receptores com DPOC. Por esta razão, para que possamos indicar transplante pulmonar, a probabilidade de o paciente estar vivo no próximo ano deverá ser menor que a probabilidade de estar vivo no primeiro ano após o transplante. Os melhores indicadores de prognóstico na DPOC são: a idade e o VEF1 após broncodilatador. Pacientes enfisematosos, que numa avaliação inicial, apresentem VEF1 inferior a 30% pós-broncodilatador terão uma sobrevida média de dois anos, enquanto que um VEF1 entre 30 e 42% eleva esta sobrevida para cerca de cinco anos. (Hodgkin, 1990)

Ao manejarmos um paciente com menos de 20% de VEF1, ou cerca de 500 ml, devemos ter presente uma expectativa de vida menor do que 18 meses.

São os seguintes os critérios modificados de Trulock para incluir pacientes em lista de espera:

- **VEF1 < 20% previsto pós-broncodilatador;**
- **Hipoxemia de repouso (PaO₂ < 55 - 60 mmHg);**
- **Hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg);**
- **Hipertensão pulmonar secundária importante (PMAP > 35 mmHg ou PSist. AP > 45 mmHg);**
- **Declínio importante do VEF1;**
- **Internações frequentes, sugerindo perda de controle da doença.**

Mais modernamente, a presença de dispnéia grau IV, doença homogênea, inviabilidade de cirurgia redutora, e deficiência de alfa-1 tem apressado a inclusão em lista de espera para transplante.

Tecnicamente, a tendência óbvia é transplantar o pulmão mais comprometido. Esta seleção é feita pela cintilografia perfusional. Quando a enfermidade enfisematosa é simétrica prefere-se transplantar o pulmão direito (Figura 2), por duas razões principais:

- a. é o maior dos dois pulmões.
- b. se ocorrer hiperinsuflação do pulmão nativo é preferível que este pulmão esteja à esquerda, onde haverá maior facilidade de acomodação espacial, pela descida mais fácil do hemidiafragma esquerdo.

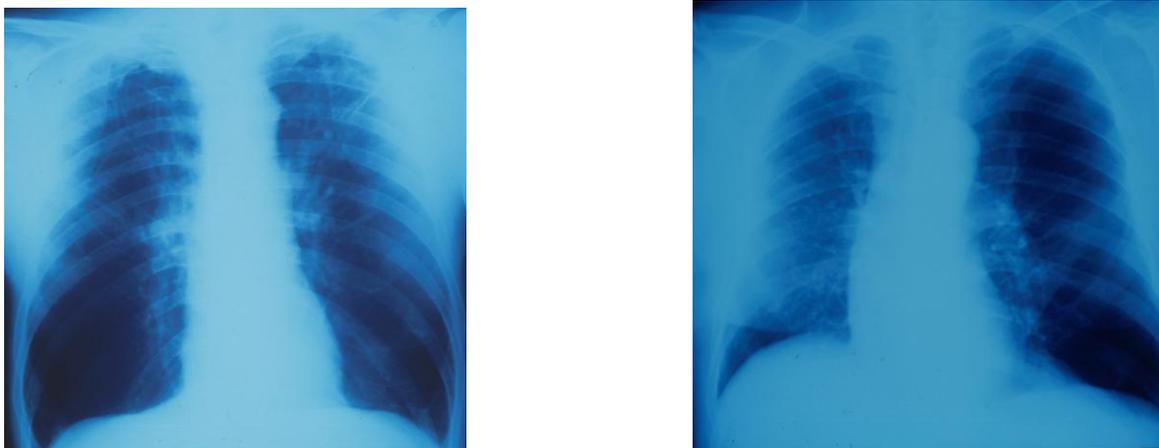


Figura 2:

a- Paciente masc., 57 anos, portador de enfisema difuso severo, VEF1 12% do previsto.

b- Pós-operatório de transplante unilateral, bem sucedido, de pulmão direito.

O esperado melhor desempenho funcional e a maior durabilidade do enxerto, na eventualidade de surgir bronquiolite obliterante, tem estimulado a indicação cada vez mais frequente de transplante duplo, em enfisema. Enquanto o transplante unilateral ainda se justifica como boa alternativa para pacientes mais idosos (acima de 60 anos), o bilateral certamente representa a melhor indicação nos pacientes com menos de 50 anos, entre os quais se incluem praticamente todos os portadores de enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina.

A experiência do Barnes Hospital de St. Louis, EUA, com 306 pacientes transplantados entre 1988 e 2000, analisa os resultados de 220 pacientes com DPOC e 86 com deficiência de Alfa-1. A idade média foi um pouco mais alta na DPOC (55 anos) do que na deficiência de Alfa-1 (49 anos). (Cassivi, 2002)

Foi indicado mais Tx duplo na deficiência de Alfa-1 do que no DPOC (84,9% x 66,8%) e a mortalidade cirúrgica e sobrevida em 5 anos comparável nos dois grupos. No

entanto, a sobrevida em 5 anos foi superior no grupo tratado com Tx bilateral, quando comparado com o grupo de Tx unilateral (66,7% vs. 44,9% $p < 0,005$).

Aprendemos da experiência de 122 pacientes transplantados por enfisema, que uma alternativa razoável para o transplante duplo, é o transplante unilateral usando doadores com a caixa torácica do tamanho da caixa torácica do receptor.

Quando selecionamos doadores do tamanho aproximado do receptor com enfisema, o pulmão do doador, de tamanho normal, não conseguirá preencher todo o espaço de uma caixa enormemente distendida pela doença, e esta desproporção favorecerá a hiperinsuflação do pulmão nativo, com algum grau de compressão do pulmão transplantado, e menor desempenho funcional. (Figura 3)

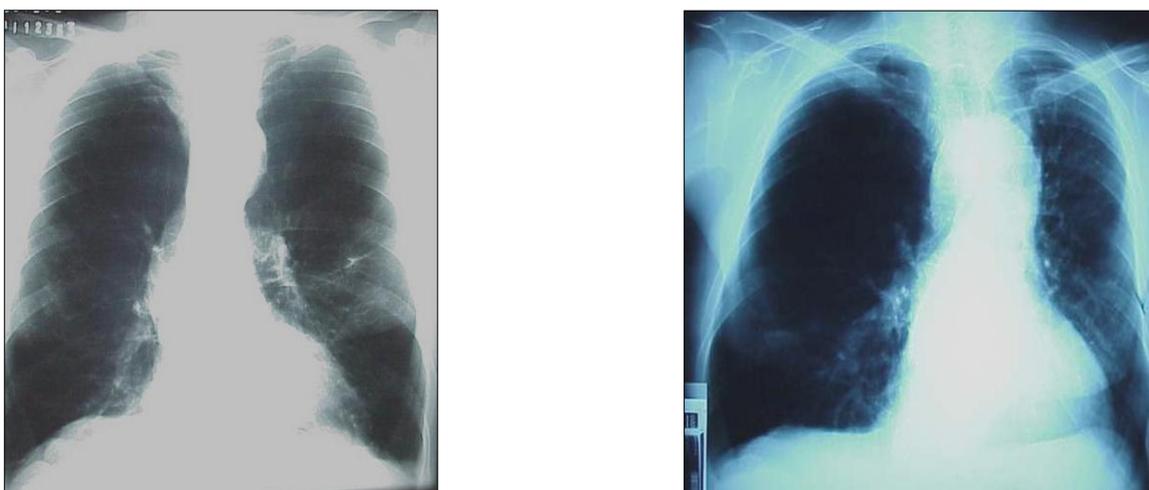


Figura 3: SDR, 59 anos, submetido a Tx Unilateral E por enfisema, um doador de mesmo tamanho implica em hiperinsuflação do pulmão nativo e menor ganho funcional. Neste caso o FEV1 pós-Tx: 49% do previsto

Por outro lado, quando utilizamos um doador maior, com pulmão suficientemente grande para ocupar toda a cavidade, não há desvio homolateral do mediastino e o desempenho funcional é significativamente melhor, como se ilustra na Figura 4.

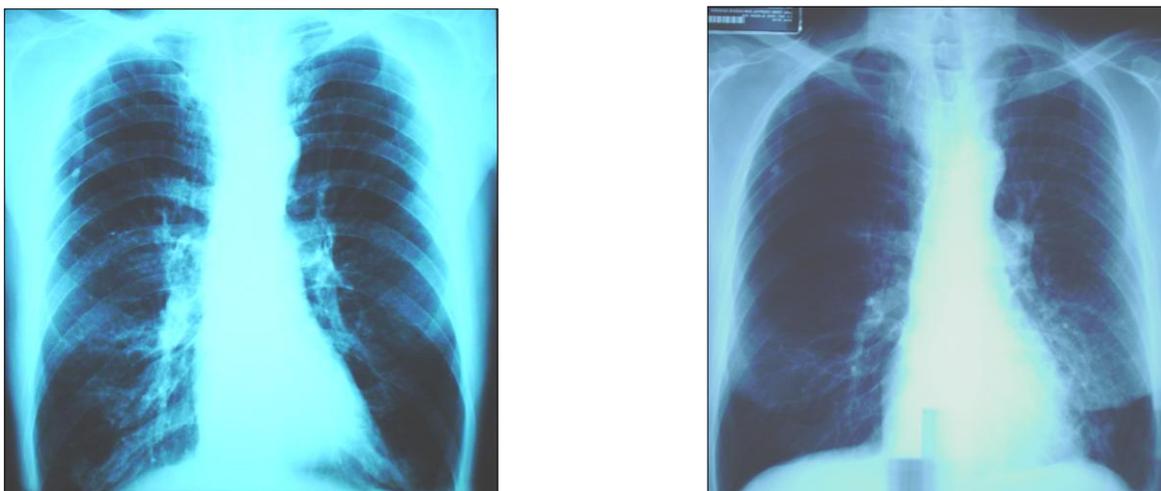


Figura 4: LS. 59 anos, FEV1 21%, recebeu um pulmão esquerdo de um doador mais alto (1,70 x 1,84 m e mais pesado (67 Kg x 85 Kg). VEF1 pós- Tx: 69% do previsto.

Quando, por assimetria da doença, o lado escolhido para o transplante for o esquerdo, é importante excluir, através da fibrobroncoscopia, a existência de colapso expiratório traqueobrônquico, que, quando presente, costuma ser mais ostensivo no brônquio principal esquerdo, comprometendo a função do pulmão transplantado.

b) Fibrose Pulmonar

Na fibrose pulmonar, ainda que a expectativa de vida se conte em anos a partir do diagnóstico (média de 6,5 anos) existem casos em que a evolução é mais rápida apesar do tratamento clínico adequado. Como o ritmo de evolução é imprevisível em cada paciente em particular, a recomendação atual é que todo o paciente, que tem o diagnóstico de fibrose estabelecido, passe a ser visto por um grupo de transplante pulmonar.

Os seguintes elementos são considerados indicativos do momento de seleção para o transplante:

- presença de hipoxemia que se acentua com exercício;
- capacidade vital menor do que 60% do previsto;
- piora progressiva apesar do tratamento clínico adequado;
- indícios de hipertensão pulmonar secundária;
- perda de peso.

A necessidade crescente de oxigênio e a perda gradual de peso são elementos importantes a apontar a gravidade da situação e a apressar a indicação do transplante.

Nos pacientes portadores de fibrose comprometendo os pulmões de maneira simétrica, que é o mais freqüente, recomenda-se transplantar o pulmão esquerdo, pela maior facilidade de adequação espacial do novo órgão colocado em uma cavidade pleural retraída pela enfermidade fibrótica. (Figura 5)

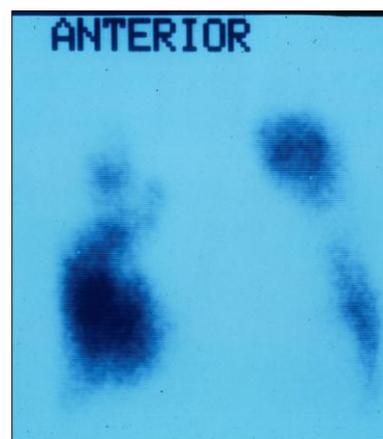


Figura 5-a: LS, fem, 42 anos. Fibrose pulmonar severa, com alta dependência de O₂ (6-7 l/min), PSA: 80 mmHg, aumento de cavidades D.

Com a doença fibrótica assimétrica, predominando à esquerda, o transplante unilateral desse lado é favorecido pela rápida adequação espacial entre um pulmão de tamanho normal e uma caixa torácica retraída pela doença.

Sem a oposição do fígado, o transplante do pulmão esquerdo determina uma rápida descida do hemidiafragma desse lado, com expansão completa do órgão normal recém implantado. (Figura 5)

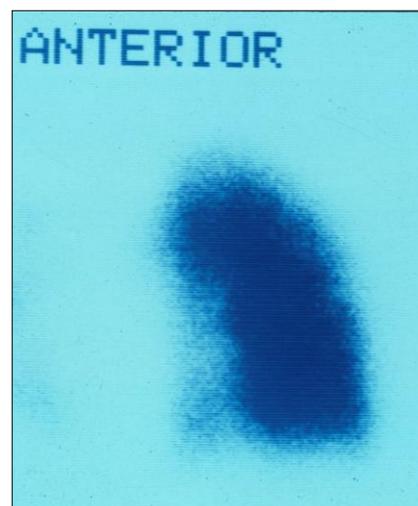


Figura 5-c: Controle radiológico, 4 anos depois, mostrando a perfeita condição do pulmão transplantado à esquerda e a progressão da doença no pulmão nativo.

Figura 5-d: O cintilograma perfusional mostra o desvio quase completo do fluxo sanguíneo para o pulmão transplantado.

c) Hipertensão Pulmonar

Esta é a patologia de mais difícil previsão de expectativa de vida, principalmente porque muitos pacientes morrem subitamente por arritmias graves.

A maior morbimortalidade do transplante por hipertensão pulmonar primária e os resultados a médio e longo prazo inferiores as outras doenças tratáveis com transplante pulmonar, tem estimulado a busca de soluções clínicas alternativas para esta doença. Depois de definido que o uso de anti-coagulação aumenta a expectativa de vida desses pacientes houve importantes avanços com o uso de drogas vasodilatadoras, inicialmente os bloqueadores de cálcio e mais recentemente a Prostaciclina (McLaughlin e cols, 1998), o Sildenafil e o Bosentan.

Numa revisão de hipertensão pulmonar primária em crianças ficou demonstrado que a expectativa de vida em 5 anos é de 97% versus 35% entre os respondedores e os não respondedores ao uso de bloqueadores de cálcio. Por outro lado o uso de Prostaciclina por infusão venosa contínua determinou uma expectativa de vida em 5 anos de 92% entre crianças para as quais os bloqueadores tinham falhado x 32% para as crianças em que os bloqueadores tinham falhado e a Prostaciclina não estava disponível.

Este mesmo trabalho demonstrou que os números alcançados com a Prostaciclina IV eram comparáveis aos obtidos com o transplante, em 3 anos de seguimento.

Antes do advento da Prostaciclina de infusão contínua, 30-40% dos pacientes com HPP morriam em lista de espera. Apesar deste avanço ser reconhecido, ainda restavam as dificuldades técnicas do seu uso.

Com o surgimento de drogas de utilização oral como o Sildenafil e Bosentan, usadas em separado ou em associação, mais e mais pacientes puderam ser beneficiados, e as listas de espera para transplante por hipertensão sofreram uma redução significativa em todo o mundo. Atualmente, se coloca o transplante como uma alternativa somente cogitável para os pacientes não respondedores à terapia vasodilatadora. São também considerados candidatos aqueles pacientes que, por razões variadas, depois de uma resposta inicial, desenvolveram tolerância medicamentosa e deixaram de responder.

De qualquer maneira, os seguintes critérios tem sido sugeridos como indicativos da necessidade de inclusão imediata em lista de espera para transplante de pulmão.

INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE EM HPP:

- **Falta de resposta aos vasodilatadores**
- **Classe III ou IV na NYHA**
- **PMAP > 80 mmHg**
- **Índice Cardíaco < 2,5 l/min/m²**
- **Pressão em átrio D > 10 mmHg**
- **Saturação venosa < 63%**
- **Arritmias frequentes**
- **Síncope**

Ainda que o transplante unilateral em hipertensão tenha se mostrado funcionalmente efetivo, a complexidade potencial do pós-operatório imediato desses pacientes é assustadora. Como há uma enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo, se houver alguma disfunção precoce no enxerto (injúria, edema, rejeição aguda) o fluxo continuará predominando no pulmão transplantado, o que evidentemente determinará o surgimento de shunt. Se a injúria no pulmão transplantado for muito intensa, a hipoxemia disso decorrente poderá ser insustentável. Por esta razão inicial e também porque o melhor desempenho funcional do transplante duplo favorece sobremaneira a população jovem que predomina nesta patologia, a tendência moderna é a de transplante bilateral sequencial, com circulação extracorpórea desde o início.

A experiência com portadores de hipertensão severa, acompanhada de dilatação cardíaca antes considerada irreversível e que com o transplante pulmonar reverte em poucas semanas, trouxe um conhecimento novo: não há parâmetro clínico ou morfométrico que defina uma dilatação cardíaca consequente à hipertensão pulmonar, como irreversível. O caso a seguir ilustra um caso de hipertensão primária severa (PSAP: 124 mmHg) submetido a transplante bilateral. (Figura 6)

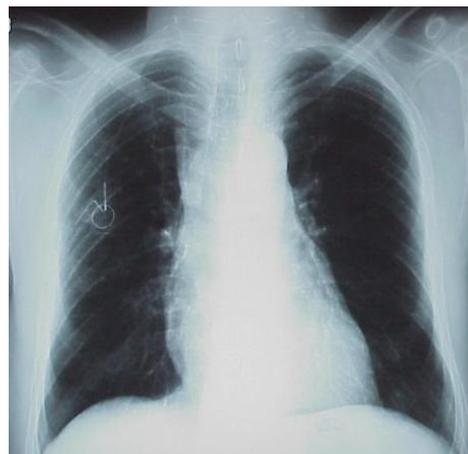
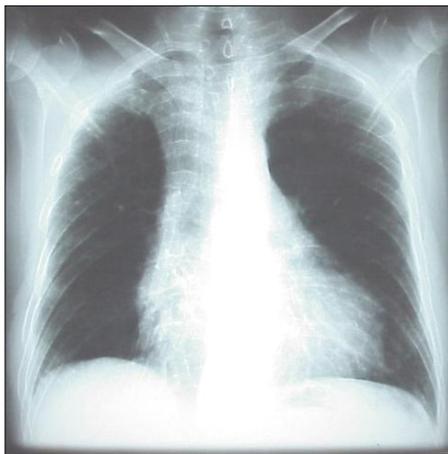


Figura 6-a: Hipertensão pulmonar primária severa (PSAP: 124mmHg) encaminhado ao transplante pulmonar bilateral.

Figura 6-b: Controle depois de 3 meses com restabelecimento da configuração cardíaca anatômica e normalização da pressão na artéria pulmonar (22 mmHg)

d) Fibrose Cística

Os programas modernos de reabilitação, especialmente amparados em fisioterapia contínua, antibioticoterapia adequada e nutrição efetiva, tem aumentado a idade média dos portadores de fibrose cística, mas os seguintes critérios tem sido usados como indicativos do melhor momento para o transplante pulmonar:

INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE EM FIBROSE CÍSTICA:

- **VEF1 < 30% previsto pós-broncodilatador;**
- **Hipoxemia de repouso (PaO₂ < 55 - 60 mmHg);**
- **Hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg);**
- **Hipertensão pulmonar secundária importante (PMAP > 35 mmHg ou PSist. AP > 45 mmHg);**
- **Perda de peso de difícil controle;**
- **Internações freqüentes sugerindo perda de controle da doença.**

O envolvimento de outros órgãos como fígado e pâncreas, a presença de micro-organismos multi-resistentes, a colonização por *Aspergillus sp.* ou BAAR, a presença de *Burkholderia cepacea* tem sido referidos como agravantes do quadro de fibrose cística e, em alguns centros, estas situações específicas, como por exemplo a colonização por *B. cepacea*, podem ser considerados como critérios de exclusão.

O transplante bilateral deve ser cogitado quando o VEF1 cai abaixo de 30% do previsto. (Figura 7)



Figura 7-a: Rx de tórax de paciente de 23 anos com

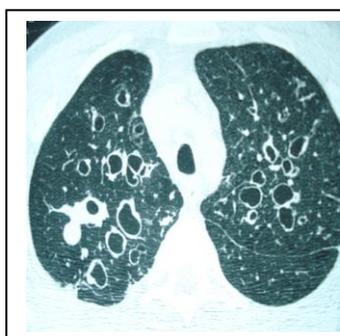


Figura 7-b: TC de tórax mostrando as lesões típicas de uma Fibrose Cística avançada, com as bronquiectasias características.

Figura 7-c: Rx de tórax no terceiro mês pós-op, com excelente evolução pós-Tx duplo de pulmões

Considerando-se que depois do transplante duplo a traquéia é o único segmento da via aérea inferior que permanece, percebe-se a importância de otimizar o manejo da infecção de vias aéreas superiores, reconhecendo-se que sinusopatia não controlada pode ser uma insuportável via de contaminação dos pulmões recém implantados.

Tecnicamente, o transplante por fibrose cística tem sofrido algumas importantes modificações técnicas na busca de melhores resultados. O transplante duplo sequencial, semelhante ao praticado, por exemplo, em enfisema, se acompanha em muitos casos de dessaturação durante o implante do segundo pulmão, quando teoricamente o pulmão contralateral normal e recém implantado deveria assegurar uma oxigenação melhor do que o pulmão doente.

A explicação mais provável para a dessaturação é a injúria de reperfusão agravada pela bacteremia decorrente da manipulação do pulmão séptico durante a execução da segunda pneumonectomia.

Para evitar essas dificuldades, que com frequência exigiam a utilização de circulação extracorpórea durante o implante do segundo pulmão, foi proposta uma técnica na qual, depois da dissecação hilar bilateral e liberação das aderências seguida de hemostasia completa, se instala a extracorpórea total, se realiza a pneumonectomia bilateral, se implanta os dois pulmões novos, e finalmente se restabelece a ventilação e perfusão de ambos os lados ao mesmo tempo.

A evolução pós-operatória com essa técnica deveria ser mais simples, mas muitos casos observados de injúria de reperfusão, e de alterações hematológicas atribuíveis a circulação extracorpórea, tem diminuído o entusiasmo pela idéia nova e reconduzido a maioria dos cirurgiões à técnica do transplante sequencial.

2.4 CONTRA-INDICAÇÕES AO TRANSPLANTE PULMONAR

a) Absolutas

- Infecção extra-pulmonar ativa
- Disfunção de órgãos alvos, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras.
- Neoplasia tratada a menos de 3 anos
- Infecção por HIV
- Positividade para antígeno da hepatite B
- Hepatite C com dano hepático comprovado anatomopatologicamente
- Coronariopatia intratável com angioplastia ou disfunção ventricular esquerda
- Tabagismo ativo
- Ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio

b) Relativas

- Analfabetismo
- Dependência de corticóide. A necessidade de doses maiores do que 20 mg/dia não é frequente, pelo menos a partir do momento em que se admite a falência do tratamento clínico e se cogita de transplante.
- Osteoporose sintomática ou assintomática podem se agravar com a manutenção da corticoterapia. Muitas vezes o retorno a uma atividade física normal pós-transplante escancara a péssima condição osteoarticular desses pacientes, que eram assintomáticos enquanto sedentários. A densitometria deve fazer parte da avaliação dos pacientes em uso crônico de corticóide.
- Ventilação mecânica, ainda que muitos casos tenham sido exitosamente transplantados sob ventilação mecânica, o risco de infecção a partir de colonização com germes hospitalares é maior.
- Colonização por germes resistentes e fungos. O tratamento clínico com esquemas múltiplos pode reduzir o risco de infecção no pós-operatório desses pacientes, mas alguns centros não aceitam transplantar pacientes colonizados por *Aspergillus* sp. ou por *Pseudomonas cepacea*.

- Cirurgia torácica prévia: ainda que a manipulação prévia da cavidade pleural aumente o risco potencial de sangramento no perioperatório, especialmente em paciente que necessitem de circulação extracorpórea, nenhum estudo comparativo mostrou significância estatística em mortalidade no estudo deste grupo de pacientes.

2.5 A SELEÇÃO DO RECEPTOR QUANDO SURGE UM DOADOR

Na vigência de muitos potenciais receptores a seleção se inicia, usualmente, pela tipagem sanguínea, procurando-se a compatibilização total com o doador, ainda que os conceitos vigentes para a doação de sangue em relação a doadores e receptores universais, possam ser circunstancialmente tolerados.

Um fator importante na seleção diz respeito ao tamanho do órgão disponível, aferido pela medida dos diâmetros torácicos e pela relação peso/altura entre os dois pacientes. No transplante unilateral alguma discrepância é tolerável e, em determinadas circunstâncias, até desejável, por exemplo: na fibrose pulmonar devido a grande retração da caixa torácica, um pulmão menor é aceitável, enquanto que no enfisema com o característico abaulamento do tórax, um órgão maior do que o normal facilitará a ocupação da cavidade.

No transplante bilateral, entretanto, a exigência em relação à compatibilidade de tamanho é muito rigorosa, porque o uso de pulmões um pouco menores do que a cavidade não causa grandes transtornos, mas pulmões demasiado grandes determinam compressão cardíaca extrínseca com repercussão hemodinâmica. O quadro se agrava na medida em que o tamponamento cardíaco determinar dificuldade de retorno venoso, com consequente edema de pulmão, visto que o pulmão edemaciado, por se tornar menos elástico, acarretará compressão cardíaca ainda mais severa.

Na seleção do receptor para o transplante unilateral também é importante a condição específica do pulmão que pretendemos transplantar: com relativa frequência um dos pulmões do doador tem alguma consolidação e, se este lado corresponder ao que o potencial receptor necessite, ele será obviamente descartado.

Considerando a maior dificuldade de obter-se um doador com ambos os pulmões aproveitáveis, o receptor para transplante duplo será normalmente considerado prioritário.

A compatibilidade imunológica direta com o doador através de prova de histocompatibilidade cruzada (crossmatching) é dispensável nos receptores com painel de células negativo, mas obrigatória naqueles com mais de 5% de reatividade. Quando o doador estiver instável hemodinamicamente e, conseqüentemente, houver uma pressa maior na retirada dos órgãos, o receptor que tiver painel positivo será, necessariamente, excluído.

Se com os elementos supracitados ainda houver disputa por dois ou mais candidatos ao mesmo órgão, o receptor será selecionado por: ter maior chance de sucesso, ser mais jovem, ter menor expectativa de vida sem o transplante, e estar na lista de espera há mais tempo.

2.6 ASPECTOS TÉCNICOS DO TRANSPLANTE DE PULMÃO

2.6.1 A RETIRADA DOS PULMÕES DO DOADOR

A remoção em bloco dos pulmões faz parte da captação de múltiplos órgãos, um procedimento que envolve uma incisão manúbrio-púbica e uma sequência bem estabelecida, na qual os pedículos vasculares dos órgãos a serem aproveitados são dissecados simultaneamente, antes que se proceda o clampeamento da aorta e a parada cardíaca.

Uma cânula calibrosa é inserida no tronco da artéria pulmonar e conectada a uma solução de preservação pulmonar, na nossa experiência o Perfadex (Vitrolife, Suécia), um preparado com baixo teor de potássio, que é infundido a 4° C. Imediatamente antes da instilação do Perfadex se procede a injeção no tronco da artéria pulmonar de 500 mg de Prostaciclina, um vasodilatador que favorece a distribuição mais uniforme da substância preservadora. Outros 500 mg de Prostaciclina são misturados à solução de Perfadex durante a perfusão.

A recomendação é que se utilize entre 50 e 60 ml de Perfadex / Kg de peso do doador, na preservação dos seus pulmões. Mais ou menos metade é infundida por via arterial e a outra metade por via venosa (perfusão retrógrada), depois que o coração já foi removido e uma cânula é inserida alternadamente em cada uma das veias pulmonares. Quando um dos pulmões é considerado inadequado para o transplante, evidentemente, a perfusão retrógrada será feita apenas no pulmão a ser utilizado.

A retirada dos pulmões envolve o monobloco com a porção distal da traquéia. É muito importante que durante a remoção do coração, se preserve um cone de átrio esquerdo onde se inserem as veias pulmonares de cada lado, o que permitirá que o implante de cada pulmão no receptor se faça com anastomose diretamente no átrio esquerdo, sem individualização das veias.

Durante toda a perfusão é mantida a ventilação pulmonar para assegurar uma lavagem mais uniforme do leito vascular. Durante o transporte até o centro de transplantes, os pulmões são mantidos moderadamente inflados, sempre com O₂ a 100%, o que retarda o início da morte do tecido pulmonar. (Figura 8)

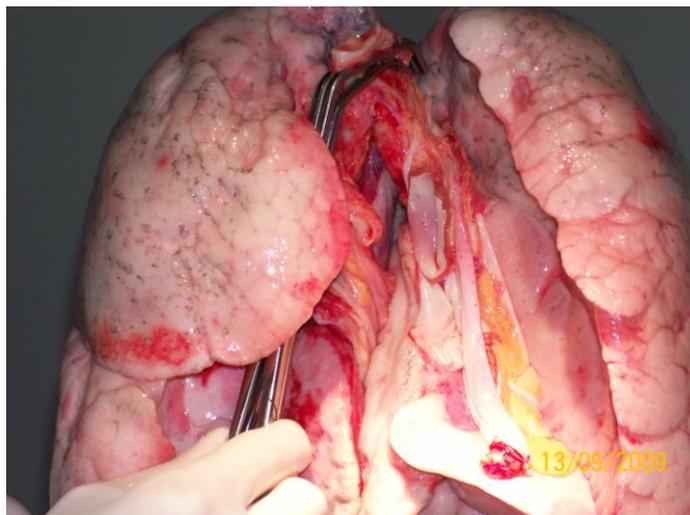


Figura 8: Bloco bi-pulmonar mantido inflado durante o transporte, sob clampeamento traqueal.

2.6.2 MOMENTOS CRÍTICOS NA CONDUÇÃO ANESTÉSICA

Como é previsível, a indução anestésica tem um risco aumentado por se tratar de uma população com severa restrição funcional, que em outras circunstâncias contraindicariam o procedimento anestésico. Em geral não se usa pré-medicação anestésica e a indução deve ser lenta e cautelosa para evitar colapso circulatório, especialmente em pacientes com cor pulmonale grave.

A ventilação mecânica é iniciada com parcimônia nos pacientes com enfisema bolhoso, evitando-se volumes inspiratórios muito grandes ou tempos expiratórios demasiado curtos, que possam determinar a hiperinsuflação pulmonar, uma complicação que pode ser catastrófica se acompanhada de tamponamento cardíaco por compressão extrínseca do coração.

Um dos avanços recentes da anestesia em transplante pulmonar é o emprego precoce e contínuo de óxido nítrico, com o imediato benefício da redução da pressão na artéria pulmonar.

Logo depois de intubado o paciente com o tubo duplo de Carlens, procede-se uma checagem das condições ventilatórias e hemodinâmicas. Com estes valores anotados, instala-se a ventilação seletiva com o clampeamento do ramo correspondente ao pulmão que se vai transplantar. Na maioria das vezes não ocorrem modificações importantes com

a ventilação seletiva. Na nossa série de 320 transplantes, apenas quatro pacientes, três dos quais com pneumoconiose grave, não suportaram a ventilação seletiva e se teve precocemente definida a necessidade de circulação extracorpórea, empregada mais tarde no curso do procedimento. Um momento realmente crítico se passa logo depois que o hemitórax é aberto e um clampe é colocado na artéria pulmonar. Algum aumento na pressão arterial pulmonar sempre ocorre, mas com repercussões variáveis, dependendo do nível de hipertensão pulmonar prévia e da qualidade do músculo cardíaco. Este, na verdade, é o momento da decisão pela eventual necessidade de circulação extracorpórea de apoio. Se a pressão pulmonar duplicar ou exceder a 55 mmHg, e muito especialmente, se surgirem indícios de desestabilização hemodinâmica e respiratória, como hipotensão, taquicardia, arritmias, e dessaturação, o clampe arterial deve ser retirado e instalada a inalação, em paralelo, de óxido nítrico, que por seu efeito vasodilatador instantâneo pode determinar a queda da pressão na artéria pulmonar a níveis aceitáveis. Se, sob essas novas condições, a repetição do clampeamento determinar nova instabilidade, a instalação de circulação extracorpórea é inevitável. Na nossa experiência mais recente, a disponibilização precoce de óxido nítrico, em todos os casos e desde o início, tem obviado o uso de circulação extracorpórea em metade dos casos em que outrora ela seria empregada.

Ao se completar o implante, a reperfusão do pulmão transplantado também exige alguns cuidados. Como o novo território de perfusão pulmonar é subitamente ampliado com a retirada dos clampes, este momento costuma se acompanhar de moderada hipotensão arterial sistêmica, que pode ser prevenida por duas medidas: uso profilático de vasopressores e infusão do algum expansor plasmático imediatamente antes da reperfusão pulmonar.

Um aspecto importante para a melhor preservação do enxerto é que a reperfusão se faça lentamente pela abertura gradual do clampe arterial e só se inicie com o pulmão expandido, o que reduz o dano capilar que implicaria em injúria de reperfusão.

Quando usávamos solução preservadora com altos teores de potássio (Euro-Collis modificado), um outro evento frequente neste tempo operatório era a presença de arritmias, atribuíveis a hiperpotassemia e liberação de outros catabólitos pela reperfusão de um órgão mantido isquêmico durante algumas horas. Com o uso de uma solução de baixo teor de

potássio (Perfadex) não temos mais convivido com essa complicação, que, em uma paciente do início da experiência, chegou a determinar uma fibrilação ventricular.

O início da reperfusão do órgão implantado deve ser lento e mantido o clampe do átrio por alguns segundos até que saia, pela sutura incompleta em dois ou três pontos, todo o ar retido na artéria pulmonar do enxerto.

Usualmente depois de terminado o implante do pulmão novo, se inicia um período de calma para o anestesista, esporadicamente tumultuado por alguns possíveis sobressaltos.

Em pulmões com tempos de isquemia muitos longos (mais de 5-6 horas) ou que foram submetidos a uma técnica de preservação menos adequada é frequente que ocorra a chamada injúria de reperfusão, na qual por ação de radicais livres de oxigênio, há dano capilar com extravasamento de líquido para o interstício e eventualmente para o alvéolo. Isto se expressa pelo surgimento de dessaturação arterial depois de um período inicial de saturação normal. Nestas situações, e até profilaticamente, quando se antecipa este risco, o uso de pressão positiva expiratória final (PEEP), intra-operatória, tem sido extremamente útil.

Quando indispensável o uso de PEEP em transplante unilateral por enfisema, ele deverá ser instalado com intubação seletiva e exclusivamente no pulmão transplantado, prevenindo-se assim o risco de hiperinsuflação do pulmão nativo.

Rotineiramente no final do transplante, o anestesista troca o tubo de Carlens por um tubo simples, calibroso, que será usado para a ventilação mecânica pós-operatória. Depois da troca do tubo traqueal, uma fibrobroncoscopia, para inspeção da anastomose e aspiração de crostas e coágulos, é altamente recomendável.

2.6.3 A UTILIZAÇÃO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Todo o transplante pulmonar é realizado com a máquina de circulação extracorpórea disponível para uso. A eventual necessidade de circulação extracorpórea de apoio é usualmente decidida logo após o clampeamento da artéria pulmonar. (Hirty,1992)

Se após o clampeamento, a pressão pulmonar duplica, ou excede a 55 mmHg, e muito especialmente, se surgem indícios de desestabilização hemodinâmica e respiratória,

como hipotensão, taquicardia, arritmias, e dessaturação, o clampe arterial é retirado, e, se o uso de óxido nítrico não modifica este quadro, é preparada a circulação extracorpórea.

Na nossa experiência, o uso de óxido nítrico é extremamente útil nessa situação, dispensando a circulação extracorpórea em muitos casos e, permitindo operar com níveis mais adequados de pressão pulmonar (Meyer, 1998 e Haddad, 2000), considerando-se que são poucos os pacientes que não respondem à inalação de óxido nítrico.

Quando inevitável, a instalação da circulação extracorpórea é procedida por vias diferentes, dependendo do lado a ser transplantado. No transplante de pulmão direito e no transplante bilateral, as cânulas são colocadas diretamente no átrio direito e na aorta ascendente. No transplante de pulmão esquerdo, as cânulas são inseridas através dos vasos femorais, sendo que a drenagem venosa se faz por meio de uma cânula longa e tão calibrosa quanto o vaso permita, e se estende até próximo ao átrio direito. O uso de cânulas calibrosas é indispensável para que se consiga um fluxo alto para a máquina, especialmente em pacientes com hipertensão pulmonar severa.

No caso de transplante de pulmão esquerdo, quando se antecipa como provável a necessidade de circulação extracorpórea, é recomendável que os vasos femorais sejam canulados antes de iniciar-se a toracotomia, considerando-se que o pequeno inconveniente da anti-coagulação compensa o dissabor da dissecação apressada de vasos femorais, em um paciente em decúbito lateral. Esta circulação de apoio é instalada com normotermia e coração batendo e tem como objetivo reduzir a pressão na artéria pulmonar durante a pneumonectomia e garantir adicionalmente uma boa oxigenação durante este período crítico. Imediatamente depois de instalada a circulação extracorpórea há uma nítida redução do calibre da artéria pulmonar e das dimensões do coração.

Na nossa experiência, os pacientes com corações mais jovens são capazes de tolerar grandes hipertensões pulmonares (>60-70 mmHg) durante a pneumonectomia, sem sinais de descompensação, mas isso resulta invariavelmente em edema do pulmão nativo que pode determinar dificuldades no desmame da ventilação mecânica no pós-operatório imediato.

Lamentavelmente, a circulação extracorpórea não é inócua e sua utilização envolve uma análise objetiva da relação risco/benefício. Nos pacientes com aderências pleurais densas, especialmente as secundárias à infecção crônica, o risco de sangramento, e coagulopatias resultantes disso, é muito importante. Mais recentemente, a infusão contínua

de aprotinina (Trasylo) tem sido recomendada, na tentativa de reduzir as complicações hemorrágicas destes pacientes. Nos pacientes com doença supurativa, e, portanto, candidatos ao transplante duplo, o uso de circulação extracorpórea aumenta o risco de bacteremia e septicemia (Triantafillou, 1993). Além disso, o risco de coagulopatias é maior nos casos que exigem circulação extracorpórea prolongada.

Na hipertensão pulmonar primária ou secundária, (síndrome de Eisenmenger) a circulação extracorpórea é imperiosa, e instalada logo depois de procedida a liberação das eventuais aderências e obtido um controle hemostático completo. É obviamente recomendável que as disseções mais cruentas precedam a heparinização que obrigatoriamente acompanha a circulação extracorpórea.

Cerca de metade dos pacientes com fibrose intersticial necessitam de circulação extracorpórea, que raramente é necessária em enfisema, que como se sabe é a pneumopatia terminal que se acompanha de menor grau de hipertensão pulmonar.

Alguns autores, baseados na análise retrospectiva dos casos transplantados, apontaram parâmetros clínicos e funcionais como PaO₂, pressão média na artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar, que permitiriam antecipar a necessidade de circulação extracorpórea. (De Majo, 1990). Outros autores, no entanto, não conseguiram demonstrar a correlação pretendida (Triantafillou, 1993).

2.6.4 A TÉCNICA DA PNEUMONECTOMIA DO RECEPTOR

Através de uma toracotomia posterolateral ampla, o pulmão a ser transplantado é dissecado com especial cuidado na manipulação dos nervos frênico e vago.

As aderências são desfeitas e procedida a hemostasia cuidadosa. A primeira estrutura hilar a ser dissecada é a artéria pulmonar, que é exposta numa extensão de cerca de 3 cm incluindo a emergência de seu primeiro ramo lobar. A artéria é clampeada e observados os parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação para definir, neste momento, pelo eventual uso de circulação extracorpórea. A seguir, o pericárdio é aberto para facilitar a exposição do átrio esquerdo e a preparação para o possível uso de circulação extracorpórea. A disseção do brônquio principal do receptor deve se restringir ao mínimo necessário para assegurar uma anastomose com boa visualização. Estão absolutamente proscritas as cauterizações repetidas, as disseções extensas ou a retirada de gânglios

subcarinais, que obrigatoriamente determinariam desvascularização do brônquio do receptor.

Usualmente, ao se completar a dissecação brônquica, já decorreram os 10 minutos de clameamento da artéria pulmonar, recomendáveis para aferir a necessidade de circulação extracorpórea (CEC). Quando a CEC se mostra indispensável, o clampe é retirado, e a dissecação continua até o pulmão estar completamente liberado de todas as aderências e a hemostasia cuidadosamente assegurada, quando então a circulação extracorpórea é instalada para a complementação da pneumonectomia. Esta sequência é lógica, considerando-se que, durante o tempo de circulação extracorpórea, o paciente permanecerá anticoagulado.

Determinada a viabilidade do procedimento sem extracorpórea, os vasos hilares são seccionados sob ligadura dupla (ou stapler, se disponível), de modo que todos os clampes vasculares possam ser removidos do campo operatório. Depois de amputado, o brônquio é mantido aberto, sem clampes. Neste momento é feita uma coleta de secreção do brônquio do receptor para bacteriologia.

Removido o pulmão, este é o momento propício para a obtenção de uma hemostasia adequada, especialmente dos tecidos mediastinais e peribrônquicos cuja visualização será reduzida depois do implante pulmonar.

2.6.5 A ESCOLHA DO LADO NO TRANSPLANTE UNILATERAL

Nos pacientes portadores de enfermidades grosseiramente assimétricas, o transplante unilateral deverá, por coerência, envolver o pulmão menos participativo do ponto de vista funcional. Esta assimetria é rotineiramente documentada pela cintilografia pulmonar perfusional, ainda que algumas vezes já possa ser sugerida pela radiologia simples. Quando os dois pulmões estão simetricamente afetados, a escolha de um ou outro lado se faz em função do tipo de patologia presente, baseada na recomendação de que, no pós-transplante, o maior pulmão deverá estar, preferentemente, à esquerda, onde, por razões anatômicas, a acomodação espacial é mais fácil. Na fibrose pulmonar, o maior pulmão evidentemente será o transplantado, e, quando colocado a esquerda, terá maior facilidade de expandir-se, considerando-se que, deste lado, não há oposição do fígado à descida do hemidiafragma. No enfisema ocorre o contrário devido à tendência à

hiperinsuflação do pulmão nativo, e, sendo assim, é preferível que o pulmão hiperinsuflado esteja à esquerda, onde, se houver compressão cardíaca, ela se fará sobre as cavidades de pressão basal mais alta e, portanto, menos suscetíveis do que à direita, aos danos da compressão extrínseca. Por outro lado, a descida da hemicúpula diafragmática esquerda, facilitada pela ausência de oposição do fígado, acomodará mais facilmente um pulmão superdistendido.

O transplante bilateral se inicia pelo lado funcionalmente menos participativo, visando evitar, na medida do possível, o uso de circulação extracorpórea ou, se indispensável, torná-la menos prolongada.

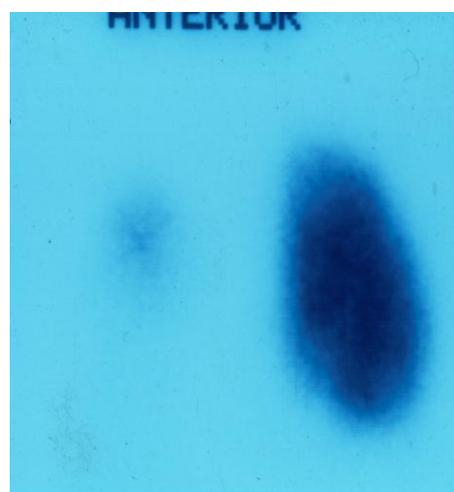


Figura 9: Fibrose pulmonar severa com área bolhosa em lobo superior D e relativa preservação do lobo superior E.

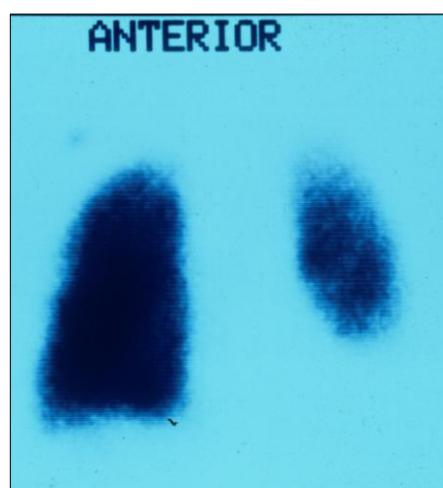


Figura 9-c: Rx de tórax, 4 anos depois do transplante de pulmão D

Figura 9-d: Cintilografia mostrando que, no pós-op, 75% da perfusão estava no pulmão transplantado à direita.

2.6.6 A TÉCNICA DO TRANSPLANTE UNILATERAL

O pulmão do doador é dissecado do bloco cardiopulmonar numa bacia contendo solução gelada. A dissecação hilar é feita com o brônquio clampeado para manter a insuflação pulmonar. A seguir o pulmão é levado para a cavidade pleural e colocado na goteira costovertebral, preferentemente envolto por compressas geladas. Procede-se então a abertura do clampe brônquico e a coleta de secreção para exame bacteriológico. São comumente aspirados grumos de secreção espessa, que correspondem ao muco condensado pelo resfriamento.

O implante se inicia pela anastomose brônquica, o que garante maior estabilidade do enxerto e facilita as anastomoses vasculares. A amputação do brônquio do doador é feita a dois anéis da carena interlobar, para que a porção isquêmica do brônquio, que dependerá da circulação pulmonar retrógrada, seja a menor possível.

A anastomose é iniciada pela sutura contínua das paredes membranosas, com polidioxanone (PDS, Ethicon, Somerville, NJ, EUA), um excelente fio, absorvível e monofilamentar. Completada a sutura aberta, as extremidades do fio são tracionadas para a aproximação das bordas. Na maioria das vezes, a desproporção entre o brônquio normal do doador e o brônquio dilatado pela insuficiência respiratória crônica do receptor favorece a “telescopagem”, obtida pela passagem dos fios em figuras de U através do segundo anel de cartilagem do brônquio do receptor e junto da borda do brônquio do doador.

Ainda que a “telescopagem” seja, muitas vezes, inevitável, pela desproporção das bocas brônquicas, ela não é mandatória, e até existem publicações demonstrando que a anastomose boca a boca se acompanha de menor índice de complicações cicatriciais. Garfein, 2001).

Nossa recomendação atual é evitar a “telescopagem”, a menos que a desproporção entre as bocas seja tão acentuada que a “telescopagem” não implique em nenhuma redução de calibre do brônquio do doador. Desproporções menores são corrigidas com a passagem dos pontos da sutura mais próximos no brônquio do doador e mais afastados no brônquio do receptor. A correção feita assim, ponto a ponto, resulta em anastomoses amplas e sem cartilagens visíveis endoscopicamente.

Depois de completada a anastomose brônquica, o pulmão imerso em soro fisiológico é inflado, visando testar a hermeticidade da linha de sutura. A proteção da anastomose brônquica pode ser feita com a cobertura pelos tecidos peribrônquicos

redundantes ou eventualmente pelo retalho de pericárdio intencionalmente removido com o pulmão do doador. Há muito tempo o uso do epíloon tem sido considerado, dispensável.

A seguir procede-se a anastomose arterial, feita com sutura contínua com fios 6-0, que em geral é posicionada depois da emergência do primeiro ramo arterial do receptor, buscando reduzir a permanente desproporção de calibres entre a artéria dilatada do receptor e a artéria normal do doador. (Figura 10).

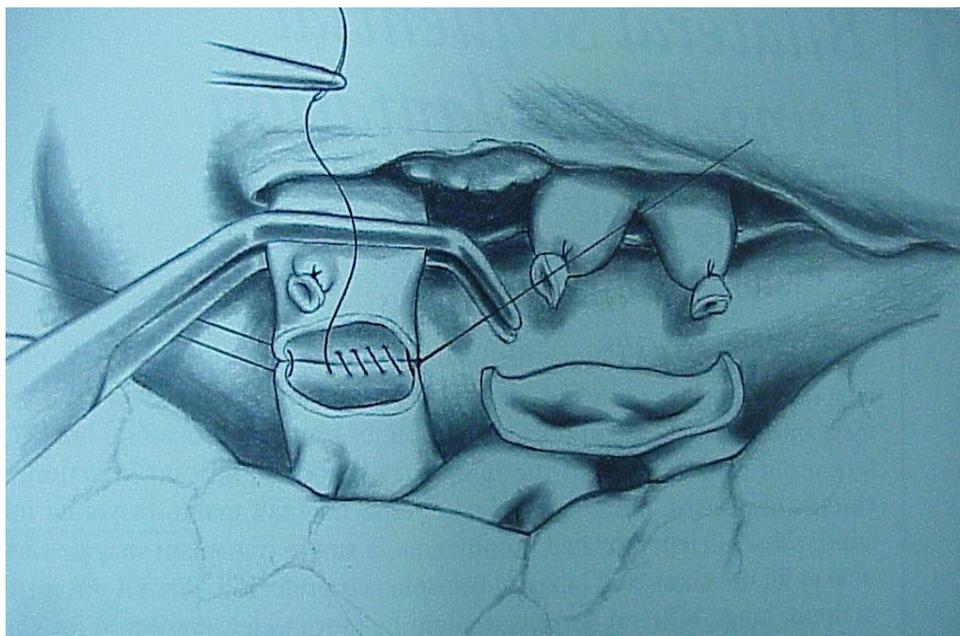


Figura 10: Técnica de anastomose arterial à direita, realizada com sutura contínua, em dois segmentos, com fio inabsorvível fino (6-0).

Dois cuidados são importantes na anastomose arterial:

1) a orientação perfeita do vaso para que a artéria não fique torcida, determinando um fluxo turbulento. Nesse sentido, dois reparados anatômicos são úteis: a nodosidade na parede da artéria pulmonar demarcadora da posição do ligamento arterioso à esquerda, e a emergência do tronco de Boyden, à direita.

2) Os cotos arteriais do doador e receptor devem ser encurtados na profilaxia da angulação da artéria pulmonar, uma grave complicação que acarretará hipoperfusão do pulmão transplantado. É importante ter em mente que uma anastomose, aparentemente retificada com o hilo tracionado e o pulmão em colapso, poderá determinar uma angulação quando da expansão pulmonar, que empurra o pulmão contra o hilo.

Em sequência, os fios de ligadura das veias são tracionados e um clampe é colocado no cone do átrio esquerdo. As ligaduras venosas são removidas e a ponte de tecido entre elas é seccionada, criando-se uma boca ampla para a anastomose atrial. A sutura contínua é iniciada pela parede posterior, utilizando-se fios 5- 0.

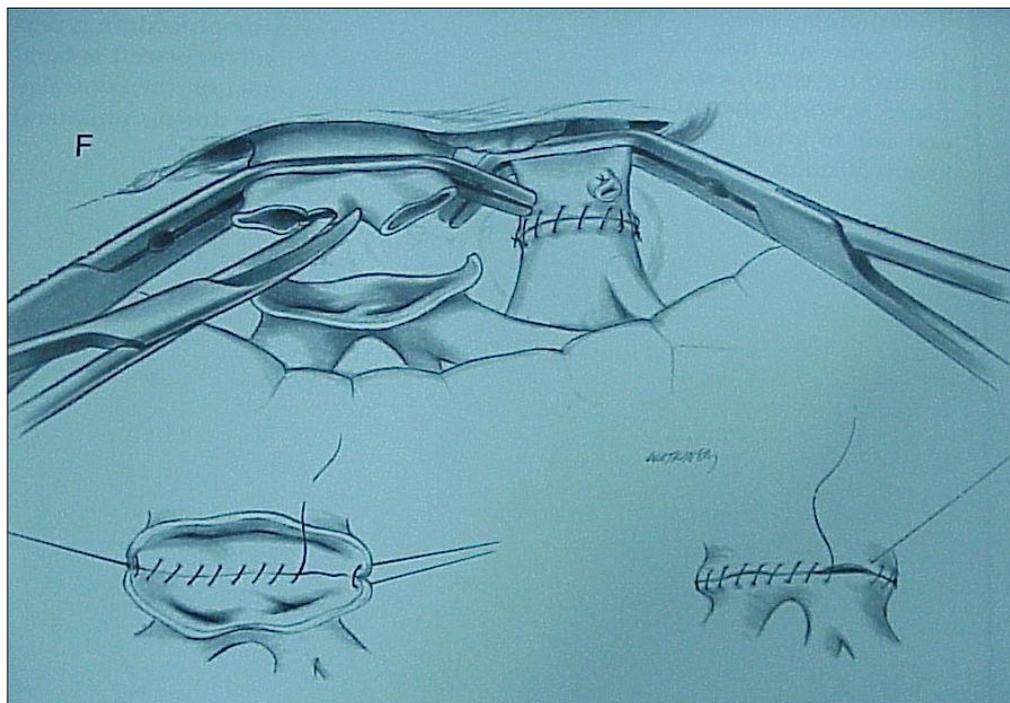


Figura 11: Técnica da anastomose venosa, com preservação de um cone atrial, sem individualização das veias pulmonares. O cone é implantado diretamente no átrio

A seguir, instala-se a ventilação do pulmão transplantado e, quando completamente expandido, inicia-se a perfusão pela abertura lenta e gradual do clampe arterial. Durante alguns segundos, o clampe venoso é mantido fechado e os dois últimos pontos do átrio não são apertados para que o ar residual contido na rede vascular tenha um ponto de vazão.

Depois de extravasado 50-100 ml de sangue, o clampe venoso é aberto, e a tração do fio de sutura contínua da parede anterior do átrio determina o fechamento da anastomose venosa. A hemostasia é conferida, e as anastomoses vasculares checadas.

A sequência de anastomoses descrita, brônquio, artéria e átrio, pode ser modificada por facilidades técnicas, para brônquio átrio e artéria, especialmente no lado esquerdo, em pacientes com cardiomegalias importantes como, por exemplo, em hipertensão pulmonar, e, muito particularmente, quando se usa a via anterior.

Completado o implante pulmonar, a condução anestésica é facilitada pela queda abrupta dos níveis de pressão na artéria pulmonar e pela obtenção de níveis de saturação normais com ofertas baixas de oxigênio (FIO₂). Excetuando-se os pacientes de transplante unilateral por enfisema, instala-se nesse momento a ventilação mecânica com PEEP (5-8 cm H₂O).

A drenagem pleural é dupla com tubos calibrosos (36-38). A técnica de fechamento exige alguns cuidados especiais: o uso crônico de corticóide torna muito mais frequentes as deiscências de parede nos pacientes transplantados. O fechamento costal é feito com 6-8 fios e todos os planos musculares da parede são suturados com pontos separados de fios absorvíveis mais grossos (poliglactina 1).

2.6.7 PECULIARIDADES TÉCNICAS DO TRANSPLANTE BILATERAL

O transplante pulmonar duplo proposto por Patterson e cols., em 1988, utilizava a anastomose traqueal e do átrio esquerdo, o que tornava indispensável o emprego da circulação extracorpórea total. O procedimento era executado por esternotomia. Na experiência inicial, ficou evidente a tendência a complicações de via aérea decorrentes, certamente, da grande extensão de brônquios esqueletizados, uma vez que ambos os brônquios principais e o coto de traquéia não tinham perfusão direta e estavam muito distantes do parenquima pulmonar para terem acesso à circulação pulmonar retrógrada. As deiscências por necrose isquêmica foram frequentes. (Patterson, 1990)

Em 1989, Noiclerc propôs a anastomose brônquica em separada, ainda através de esternotomia, e, no ano seguinte, o grupo de Saint Louis (Pasque, 1990) propôs o transplante bilateral sequencial, em que o paciente é colocado em decúbito dorsal, com os braços elevados acima do nível da cabeça, e que o tórax é aberto por via anterior com secção transversa do esterno (clam shell incision), permitindo uma ampla exposição da cavidade pleural, de ambos os lados, e com semelhante visualização dos ápices às bases. Esta via de acesso facilita sobremaneira a hemostasia, especialmente difícil nos pacientes portadores de doença supurativa. (Figura 12)

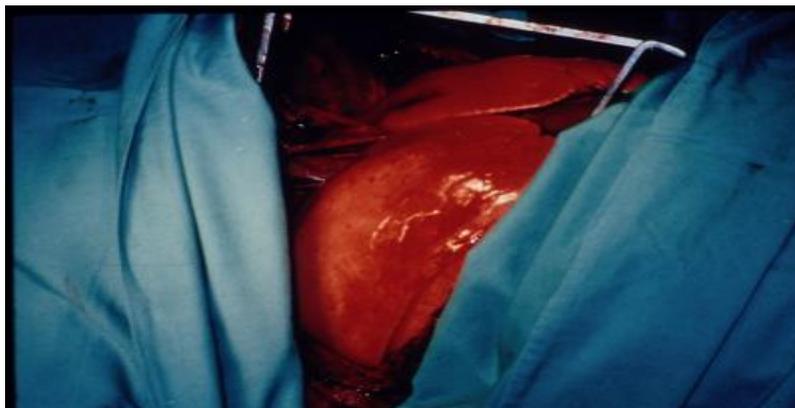


Figura 12: A toracotomia bilateral com secção transversa do esterno (Clam Shell incision) permite ampla visualização de ambas as cavidades e tem sido usada em alguns transplantes bilaterais.

Nos últimos anos, com o crescimento da experiência, e com a observação de muitas complicações na cicatrização do esterno em pacientes desnutridos e que usam altas doses de corticóide, a tendência tem sido realizar o transplante por toracotomias sequenciais, anteriores ou laterais, reservando-se o clam shell para situações especiais. (Meyers, 1999)

O transplante sequencial é na verdade um transplante duplo simples, no qual todos os tempos do transplante unilateral são repetidos de um e outro lado. (Egan, 1993) O transplante se inicia geralmente pela direita, pela maior facilidade técnica de se transplantar o pulmão deste lado pela via anterior. A necessidade de circulação extracorpórea segue os mesmos critérios e a mesma avaliação pós-clampeamento da artéria pulmonar correspondente.

Geralmente depois do primeiro pulmão implantado, não há necessidade de circulação extracorpórea, mas tem sido descrito casos em que ela só é requerida durante o transplante do segundo pulmão. Isso tem sido atribuído à injúria de reperfusão, mas como isto tem sido mais frequente em transplante duplo por doença supurativa, a possibilidade de que o dano funcional decorra de eventual bacteremia consequente à manipulação do órgão infectado tem sido sugerida.

Os tubos pleurais são mantidos por 7-10 dias, porque a drenagem líquida costuma ser abundante no transplante bilateral, o que tem sido atribuído à destruição temporária das vias de comunicação linfática entre os pulmões e o mediastino, com consequente extravasamento de líquido para a cavidade pleural.

2.6.8 PECULIARIDADES DO TRANSPLANTE BILOBAR COM DOADORES VIVOS

Mesmo nas doenças não supurativas, o transplante deve ser bilobar, porque um lobo só, ainda que preencha completamente a cavidade pleural desse lado, não tem o número de alvéolos necessários para suportar eventuais complicações pós-operatórias freqüentes, como edema, injúria de reperfusão, ou rejeição aguada. Isso significa que esse transplante envolve, sempre, três cirurgias em paralelo.

Enquanto uma equipe inicia a pneumonectomia do pulmão menos participativo do receptor, outra equipe procede a lobectomia inferior do primeiro doador, eleito para esse fim através de testes que determinaram a compatibilidade sanguínea e imunológica (prova cruzada), adequação volumétrica e ausência de alterações vasculares (arteriografia pulmonar no perfil correspondente) e brônquicas (fibrobroncoscopia). Tanto as lobectomias dos doadores como as duas pneumonectomias do receptor são realizadas através de toracotomias pósterolaterais, sem preservação muscular.

A lobectomia é realizada com extremo cuidado visando reduzir os riscos do doador, garantindo através da reconstrução arterial e brônquica que este paciente circunstancial, não perderá mais do que a função do lobo removido.

Os planos cissurais são tratados com sutura mecânica, buscando-se uma aerostasia perfeita em ambas as superfícies, e a amputação arterial é feita logo abaixo da emergência do ramo arterial da língua, de modo a se conseguir uma sutura arterial que não reduza a perfusão lingular, e também preserve um coto arterial que mantenha os ramos do segmento superior e da pirâmide basal como um tronco único.

A seguir, o pericárdio é aberto de modo a expor o cone do átrio esquerdo, e a amputação da veia pulmonar inferior deve ser feita, o mais próximo possível do átrio, e de preferência em diagonal, para que seu calibre seja amplo. Amputada a veia sob clampeamento, o coto venoso é fechado com sutura contínua. A seguir procede-se a amputação brônquica, também com a preocupação de preservar o coto proximal para fechamento da via aérea do doador, sem broncoestenose, e ao mesmo tempo assegurar que um coto mínimo de brônquio lobar permita a anastomose brônquica no receptor.

A propósito, a fibrobroncoscopia prévia do potencial doador visa excluir aqueles portadores de uma variante anatômica, não tão rara, na qual o brônquio do segmento superior emerge do brônquio principal.

O lobo retirado é submetido ao processo de preservação numa bacia com soro gelado, no qual um sistema improvisado mantém a ventilação manual (Ambu) por intubação brônquica, e uma cânula vascular inserida na artéria, permite a perfusão com 1 litro ou mais de Perfadex, até que o lobo se torne completamente exangue.

Completada a pneumonectomia do receptor da maneira convencional, acima descrita, procede-se o implante do lobo, iniciando-se pelo brônquio, em uma sequência técnica que em muito se assemelha ao do transplante pulmonar, até porque os lobos inferiores de ambos os lados tem características anatômicas semelhantes as dos respectivos pulmões.

Um cuidado especial deve ser tomado por ocasião da anastomose arterial, para assegurar a patencidade da artéria do segmento superior. Por outro lado, a amputação oblíqua da veia pulmonar inferior, referida anteriormente, garantirá, nesse momento, uma boca adequadamente calibrosa para a anastomose venosa.

A escolha do primeiro pulmão a ser substituído pelo lobo de um dos doadores é feita através da cintilografia perfusional do receptor, que elegerá o pulmão menos participativo. Esse cuidado tem a pretensão de realizar o primeiro transplante, se possível, sem a ajuda da circulação extracorpórea (CEC).

Na maior parte da nossa experiência com transplante bilobar e doadores vivos, o implante do segundo lobo foi precedido pela instalação eletiva da CEC, para que o primeiro lobo transplantado não sofresse a injúria de reperfusão, presumível quando um lobo só é submetido a todo o fluxo pulmonar. Nos últimos casos, temos considerado a CEC eletiva, indicando-a apenas quando o clameamento da artéria pulmonar determina instabilidade hemodinamica ou dessaturação. A nossa impressão atual é que a CEC nestes pacientes deve seguir os mesmos critérios de indicação do transplante bilateral.

Como os procedimentos são realizados em salas paralelas, o que permite uma perfeita sincronia entre eles, os tempos de isquemia resultam muito curtos, nunca ultrapassando uma hora em nenhum dos 52 lobos implantados em nossos 26 pacientes submetidos ao transplante bilobar sequencial.

Completados os implantes bilaterais, repete-se a sequência da drenagem pleural dupla, e da toracorrafia, descrita para os outros transplantes. A drenagem pleural durante os primeiros dias é usualmente mantida sob aspiração contínua.

A evolução da cicatrização brônquica é monitorada pela fibrobroncoscopia diária, enquanto o paciente persistir intubado, e, semanalmente, depois disso até a alta hospitalar, em geral depois de 2 semanas.

2.7 COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS

As complicações brônquicas por muito tempo foram consideradas como o principal obstáculo para a aplicabilidade clínica do transplante de pulmão. O fato de ser o único órgão sólido transplantado a não ter sua circulação sistêmica restaurada de imediato justifica o temor de complicações. A descrição de Pearson, em 1978, de um transplante inicialmente bem sucedido seguido de uma fístula brônquica e óbito, apontava para a necessidade de novas estratégias de proteção brônquica (Meyers B, 2002).

O mesmo grupo, na década de 80, descreveu trabalhos evidenciando experimentalmente a revascularização brônquica através da utilização de retalhos pediculados de omento (Morgan E, 1982; Morgan E, 1983). Outras estratégias também foram descritas, como o retalho de intercostal e o da artéria torácica interna (Fell SC, 1985). Além disso, nesta mesma época, começou a se destacar a possível ação deletéria dos corticosteróides sobre a cicatrização brônquica. Entretanto, estes dois conceitos foram derrubados, após estudos demonstrando que a revascularização indireta com retalho de omento clinicamente não diminuía as complicações (Miller JD, 1993) e que a adição dos corticosteróides ao esquema imunossupressor inicial na verdade melhorava a cicatrização brônquica. (Lima, 1981; Lima, 1982; Golberdg, 1983; Inui, 1993)

Inicialmente proposto por Couraud, vários autores passaram a defender a revascularização da circulação brônquica através de anastomose direta da sua artéria na artéria torácica interna (Couraud, 1992). Em um estudo na Inglaterra, os autores, motivados por uma elevada incidência de complicações brônquicas, realizaram nove transplantes bilaterais com revascularização brônquica via artéria torácica interna. Apesar de dois óbitos precoces, os demais pacientes apresentaram boa evolução a curto prazo (cinco a nove meses de seguimento) com nenhuma complicação brônquica registrada. (Daly, 1993)

Em um estudo semelhante, um grupo americano realizou revascularização através da artéria torácica interna, em 10 pacientes submetidos a transplante unilateral. Houve confirmação pós-operatória da patência das anastomoses por arteriografia e nenhuma complicação brônquica foi observada no seguimento de seis e 16 meses. Ainda reportaram os autores que a confecção da anastomose extra só aumentou o tempo de isquemia em 15-20 minutos. (Daly, 1994)

Entretanto, a evidente complexidade da adição de uma anastomose microcirúrgica a um procedimento por si só delicado, além da constatação por vários outros grupos de que sua realização não era imprescindível para o sucesso do transplante, fizeram com que atualmente apenas alguns centros ainda empreguem esta estratégia.

Com relação à técnica de realização das anastomoses, se utilizava a técnica de “telescopagem” inicialmente descrita por Veith em 1973 e posteriormente modificada por Calhoon em 1991 (Veith, 1973). Entretanto, uma série de trabalhos viria a questionar os resultados com esta técnica e propor a realização da anastomose boca-a-boca.

Estudos recentes tem se direcionado para a identificação de fatores que possam estar relacionados a complicações brônquicas na experiência clínica do transplante. Seguindo esta linha de pesquisa, Alvarez e cols. avaliaram 104 transplantes totalizando 151 anastomoses. Obtiveram como taxa de complicações 5,3%, com cinco estenoses, dois casos de tecido de granulação e um caso de deiscência (Alvarez, 2001). A maioria dos pacientes foi tratada com broncoscopia intervencionista, com um caso de tratamento cirúrgico com lobectomia seguido de pneumonectomia de totalização. Na análise de características tanto dos doadores quanto dos receptores, não se obteve diferença entre os grupos, entretanto, o grupo com complicação brônquica apresentou maior período de intubação, permanência em unidade de terapia intensiva e internação hospitalar prolongada. Quanto à sobrevida, os dois grupos foram similares.

No estudo de Herrera e cols. com avaliação de 123 transplantes, o índice de complicações brônquicas foi de 23,8% (Herrera JM, 2001). Como fatores significativamente relacionados, detectou-se somente infecção por *Aspergillus fumigatus* ($p < 0,00001$) e a presença de necrose anastomótica na primeira broncoscopia pós-transplante ($p < 0,03$). Na análise multivariada, estes dois fatores mantiveram significância estatística como preditores independentes. Novamente, a maioria dos pacientes foi manejada com broncoscopia intervencionista e a colocação de “stents” na via aérea. Não houve diferença de sobrevida entre o grupo com e sem complicação brônquica, entretanto, o número de infecções nos primeiros três e seis meses foi maior no primeiro grupo ($p < 0,002$ e $p < 0,01$).

Durante a avaliação de 77 pacientes com 125 anastomoses consecutivas sob risco, Ruttman e cols. detectaram 14,7% de complicações severas, definidas como aquelas que necessitaram intervenção, seja ela cirúrgica ou endoscópica (Ruttman E, 2005). No

modelo de análise multivariada, obtiveram edema de reperfusão severo (definido como secreção fluida abundante com impossibilidade de evacuação na broncoscopia do pós-operatório imediato) e episódio de rejeição aguda no primeiro mês pós-operatório, como ocorrências estatisticamente associadas a complicações brônquicas.

No ano de 2007, dois importantes trabalhos foram publicados sobre o tema. Um estudo belga, com uma população significativa de 232 pacientes consecutivos e com análise limitada ao primeiro ano pós-transplante, reportou índice de complicação brônquica de 15,7%, com mortalidade de 2,6% relacionada a este tipo de complicação (Van de Wauwer, 2007). Na avaliação univariada, o tipo de anastomose (por “telescopagem” vs. boca-a-boca), a altura do receptor, o período de ventilação mecânica do doador (entre 50 e 70 horas) e o receptor do sexo masculino foram associados a complicações da via aérea. Entretanto, na análise multivariada, somente três fatores mantiveram significância estatística: anastomose por “telescopagem” ($p < 0,0495$), altura do receptor ($p < 0,0029$) e o período de ventilação do doador ($p < 0,003$). O segundo estudo, do grupo da Cleveland Clinic, avaliou 272 pacientes, com índice de complicação da via aérea de 18%, com 48% destes necessitando de intervenção (Murthy, 2007). Como fatores de risco, detectou anastomose por “telescopagem” ($p < 0,0001$), transplante em data mais recente ($p < 0,0001$), desproporção de tamanho doador vs. receptor ($p < 0,008$) e uma complicação anastomótica prévia que requereu tratamento ($p < 0,0001$). Com relação à comparação da sobrevida entre os grupos com e sem complicação da via aérea, destacou que a sobrevida até um ano foi similar (80% vs. 82%), entretanto, a sobrevida, a longo prazo, foi significativamente pior no primeiro grupo (27% vs. 60%), em dois anos. Com relação ao manejo, a maioria foi tratada endoscopicamente, com apenas 7,4% dos casos submetidos a reparo cirúrgico aberto.

Em 1992, Couraud propôs uma classificação endoscópica dos achados da anastomose brônquica pós-transplante e descreveu uma boa correlação entre os sinais de isquemia da mucosa, observados nos primeiros quinze dias e a evolução subsequente.

O mesmo grupo de Bourdeau, liderado por Couraud, publicou, em 1996, a experiência com 18 pacientes submetidos a transplante duplo de pulmões com anastomose traqueal e revascularização brônquica, uma técnica complicada, na qual uma artéria brônquica esquerda é dissecada no doador e trazida com seu pé de inserção na aorta para ser implantada na aorta do receptor, visando preservar a perfusão arterial da traquéia distal

à anastomose. A idéia básica era determinar se a redução da isquemia traqueobrônquica inicial teria algum impacto na gênese de complicações brônquicas precoces e, secundariamente, na redução da incidência de bronquiolite obliterante tardia. A amostra era pequena, mas a impressão do grupo foi de que a prevenção da isquemia pela revascularização reduzia o risco de bronquiolite, em um seguimento que variou de 22 a 69 meses.

2.7.1 TÉCNICA CIRÚRGICA

Existem controvérsias significativas em relação à melhor técnica cirúrgica para a anastomose brônquica. Ao longo dos anos, vários procedimentos cirúrgicos têm sido propostos com a intenção de superar ou atenuar a inevitável isquemia brônquica pós-operatória.

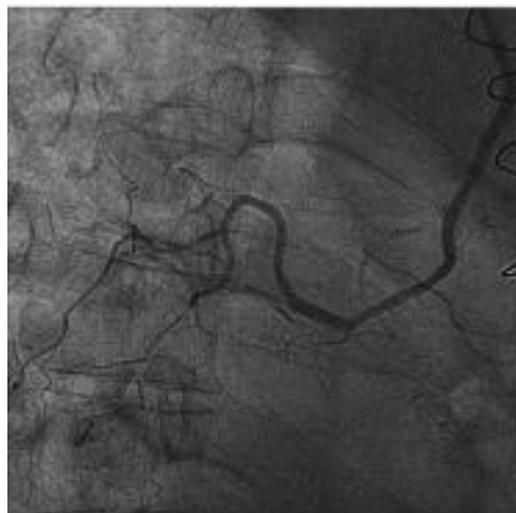
As técnicas descritas, que incluem a anastomose boca a boca, a “telescopagem” do brônquio do doador, o uso de retalhos de tecidos vascularizados ao redor da anastomose e a revascularização direta da circulação brônquica não são consensuais.

Os desastrosos resultados iniciais com anastomoses simples foram melhorados com a proteção da anastomose com retalhos de epíploon no início dos anos 80, uma pesquisa famosa realizada em Toronto e que contou com a ativa participação do Dr. Oriane Lima do Rio de Janeiro. (Lima, 1982). Mas a complexidade da técnica e o aumento da morbidade relacionada com a manipulação cirúrgica de duas cavidades estimularam o uso de outros retalhos, como a gordura pericárdica e a musculatura intercostal. (Schafers, 1992)

Quando o grupo de San Antonio retomou as idéias iniciais de Veith (1970), que propunha a “telescopagem” do brônquio do doador, houve algum entusiasmo com a técnica, mas resultados posteriores demonstraram que a intussuscepção sistemática do brônquio do doador pode facilitar a ocorrência de infecções e desenvolvimento de estenose brônquica, na medida em que a própria “telescopagem” tende a redução do calibre do brônquio. (Garfein, 2000)

A melhor técnica, do ponto de vista de resultados, aparentemente, é a revascularização arterial do brônquio, mas a complexidade do procedimento, o alongamento do tempo de isquemia e a necessidade de circulação extracorpórea tem reduzido sua aceitação como procedimento de rotina. (Khaghani, 1994)

No transplante bilateral, a anastomose traqueal ainda é usada por uns poucos grupos, e, nesta situação, a revascularização brônquica é fundamental para evitar os efeitos catastróficos do longo segmento traqueo-brônquico isquêmico. Na figura abaixo, se identifica o aspecto saudável de uma anastomose traqueal depois de duas semanas de um transplante em bloco, e o angiograma mostrando a perfeita revascularização traqueal.



(Imagens de Santa Cruz JF et al: *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 2009, 6:79-93)

Figura 13: Aspecto saudável de uma anastomose traqueal em transplante duplo e angiograma, mostrando a reconstituição da circulação brônquica e traqueal.

Atualmente, a maioria dos cirurgiões utiliza a técnica de boca a boca, corrigindo pequenas desproporções através da passagem dos fios mais próximos na boca menor e mais afastados na boca maior, de modo que o calibre final seja o produto da ampliação máxima da boca menos calibrosa.

Recentemente dois grupos (Berkel, 2011 e Sullivan, 2011) publicaram experiências semelhantes, apontando para a vantagem da anastomose ser realizada tão próxima quanto possível da carina interlobar como maneira de minimizar o território isquêmico, com significativa redução das complicações brônquicas, de 8,2% (19 em 231 pacientes) para 2,1% (1 em 48 pacientes) (Berkel, 2011), enquanto que no outro grupo as complicações baixaram de 18,1 para 2,3% (Sullivan 2011).

Esta técnica deverá ser testada.

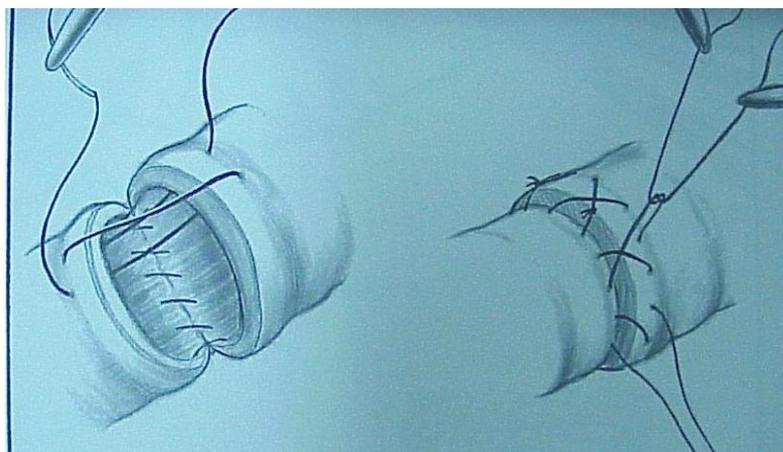


Figura 14: A parede posterior é aproximada com PDS 4-0, em sutura contínua, e a parede cartilaginosa com pontos separados, do mesmo fio absorvível.

Algumas vezes, em geral nos casos de fibrose pulmonar, onde a negatividade pleural aumentada em decorrência da perda da retração elástica determina grande dilatação do brônquio do receptor, a “telescopagem” é inevitável. Nestes casos, no entanto, a intussuscepção brônquica não implica em redução de calibre ao nível da anastomose, porque o brônquio do receptor está enormemente dilatado e, portanto, apto a acomodar o brônquio do doador, sem reduzir-lhe o calibre.

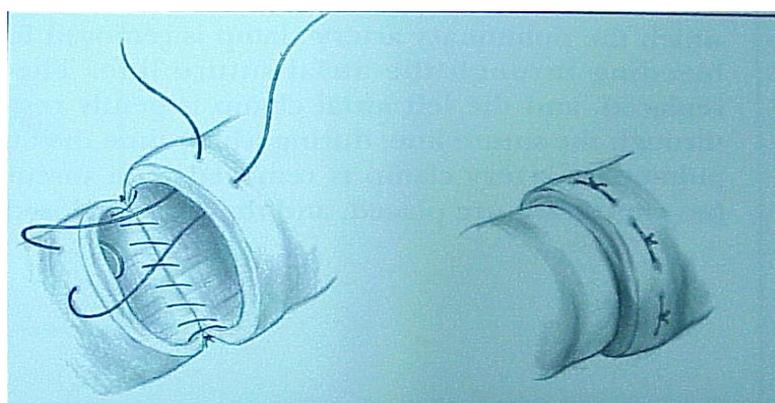


Figura 15: Sutura contínua da membranosa, e passagem de fios em U, que favorecem a "telescopagem" do brônquio do doador.

2.7.2 OUTROS ASPECTOS CIRÚRGICOS

A extensão do brônquio do doador é outro fator crucial. A excessiva extensão do brônquio do doador é causa de isquemia porque o fluxo colateral é inversamente relacionado com a distância da fonte de fluxo. Vários trabalhos demonstraram que o encurtamento do brônquio do doador, seccionado tão próximo quanto possível da carina interlobar, reduz a isquemia da anastomose. (Shennib, 1994) (Van de Wauwer, 2007)

Um brônquio do doador curto (um ou dois anéis antes da saída do brônquio lobar superior) e um coto do brônquio do receptor mais longo parece ser a técnica recomendável para reduzir os riscos de uma anastomose isquêmica. (Choong, 2006)

Outro aspecto importante diz respeito à dissecação do brônquio do doador durante a captação: a dissecação brônquica deve preservar o tecido peribrônquico, mantendo assim intacta a microcirculação brônquica. (Murthy, 2007)

Um outro fator adicional de risco diz respeito a anastomoses que envolvam campos contaminados, muitas vezes por germes multi-resistentes. (Murthy, 2007) O tempo de isquemia não tem sido relacionado a incremento nos índices de complicação. Particularmente, não tem sido associada uma maior incidência de complicações no segundo pulmão implantado em transplante bilateral. (Kshetry, 1997) (Colquhoun, 1994)

2.7.3 FATORES DE RISCO DO DOADOR/RECEPTOR

Uma significativa tendência a maior incidência de complicações brônquicas tem sido observada em pacientes com longos períodos de ventilação mecânica pós-operatória (Shennib, 1994), bem como grande desproporção de tamanho entre doador e receptor, tornando imperiosa a “telescopagem”. Infecções pré e pós-operatórias são consideradas fatores de risco de complicações brônquicas.

Infecções da anastomose pós-transplante, sabidamente predispõem à deiscência, estenose, malácea, fístulas e ao tecido de granulação. A presença de um patógeno como o *Aspergillus sp.* na secreção brônquica do receptor, reconhecidamente tem impacto no desenvolvimento de complicações brônquicas graves.

Por outro lado, germes presentes no brônquio do doador podem ter influência no desenvolvimento de infecções pós-operatórias do receptor.

2.7.4 DROGAS E IMUNOSSUPRESSORES

No início da experiência, o uso precoce de corticóide no pós-operatório foi considerado responsável pelo alto índice de complicações brônquicas, na medida em que interferia com a cicatrização, pelo menos quanto usado em doses altas. Na década de 80, o Grupo de Toronto condenou o uso dessa droga nas primeiras 3 semanas.

No entanto, o tal efeito adverso nunca chegou a ser bem documentado, e vários trabalhos mostraram que doses pequenas ou moderadas de corticóide no perioperatório não comprometiam a evolução, e que a ocorrência de complicações brônquicas era até mais frequente nos pacientes que *não usavam* corticóide, provavelmente porque a droga trazia o benefício de reduzir a formação de granulomas. (Park, 2001)

Recentemente, uma análise com coorte retrospectiva demonstrou que pacientes que, no pré-transplante, receberam baixas doses de corticóide ($<0,42 \text{ mg/kg/m}^2$) foram melhores do que os que receberam doses altas. (McAnally, 2006)

Outros estudos demonstraram que o corticóide pós-operatório não aumenta o risco de complicações brônquicas ou mortalidade, provavelmente pelo efeito benéfico no controle precoce e efetivo da rejeição. (Van de Wauwer, 2007)

O Sirolimus, um derivado da Rapamicina, é um poderoso imunossupressor e tem propriedades antiproliferativas. Usado em conjunto com inibidores da calcineurina pode reduzir a nefrotoxicidade, e melhora a sobrevida, a longo prazo, por atenuar o risco de bronquiolite obliterante. Entretanto, estudos randomizados mostraram que esta droga, usada na fase inicial, se associa a índices inaceitáveis de complicações brônquicas, incluindo deiscência. Contudo, o seu uso depois de 90 dias, quando a cicatrização brônquica já se completou, é perfeitamente seguro. (Groetzner, 2004)

2.7.5 OUTROS FATORES DE RISCO

Outros fatores de risco para complicação brônquica incluem: severa disfunção primária do enxerto, rejeição celular aguda, e ventilação mecânica. (Rutman, 2005)

A disfunção primária do enxerto, também chamada injúria de reperfusão, é uma forma de injúria pulmonar aguda, com aumento significativo da permeabilidade pulmonar e dano alveolar, visto com frequência, em graus variáveis de severidade, pós-transplante de pulmão.

Referida como a principal dessas alterações hemodinâmicas, a disfunção severa do enxerto aumenta o tempo de ventilação mecânica, bem como a necessidade de pressões positivas finais (PEEP) altas, o que certamente determina tensão sobre a anastomose. Um estudo demonstrou a ocorrência de complicação de via aérea em 7,6% nos pacientes ventilados mecanicamente por menos de 7 dias e, 18,6% nos pacientes ventilados por mais tempo. (Murthy, 2007). Entretanto a necessidade de reintubação não parece aumentar o risco de complicação brônquica. (Date, 1995)

Redução da perfusão do enxerto, documentada através de medida do fluxo sanguíneo submucoso por meio de Doppler-laser, tem sido descrita em rejeição aguda. Além do mais, à semelhança do que ocorre em infecção, a inflamação aguda da mucosa brônquica, vista na rejeição aguda, pode resultar em edema da submucosa, com aumento da resistência vascular ao fluxo colateral. (Shennib, 1994, Mulligan, 2001)

Chama a atenção na literatura a heterogeneidade de resultados relatados por diferentes centros, com alguns deles não mostrando relação entre as complicações brônquicas e a presença de rejeição celular aguda, ventilação mecânica com pressão expiratória alta, ou disfunção precoce do enxerto. (Schmid, 1997, Colquhoun, 1994, Kshetry, 1997). Também existe controvérsia em relação à complicação brônquica e o tempo de isquemia, a técnica de preservação do órgão, idade ou sexo do doador/receptor, o uso de antagonistas de IL-2, e o índice de massa corporal. (Santacruz, 2009)

Uma graduação da severidade da injúria foi proposta pela International Society for Heart and Lung Transplantation. (Christie, 2005)

Tabela 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DA VIA AÉREA EM TX DE PULMÃO

1. Estenose	- Estenose na anastomose brônquica
	- Estenose <50% do diâmetro brônquico
	- Estenose > 50% do diâmetro brônquico
	- Estenose brônquica não-anastomótica
	- Estenose <50% do diâmetro brônquico
	- Estenose > 50% do diâmetro brônquico
	- Síndrome do brônquio intermediário evanescente (VBIS)
2. Necrose e Deiscência	Grau I Anastomose de bom aspecto, sem sinal de necrose
	Grau II Qualquer sofrimento de mucosa, mas sem necrose da parede brônquica
	Grau III Necrose da parede brônquica nos 2 cm adjacentes à anastomose
	Grau IV Extensa necrose da parede brônquica se estendendo por mais 2 cm da anastomose
3. Tecido de Granulação Exofítico	Tecido de granulação na luz brônquica
	- Tecido de granulação com < 50% de redução do diâmetro
	- Tecido de granulação > 50% de redução do diâmetro
4. Malácea	- Malácea traqueobrônquica difusa
	- Malácea na anastomose (1 cm proximal ou distal)
5. Fístula	- Fístula broncopleurálica
	- Fístula broncomediastinal
	- Fístula broncovascular
6. Infecções	- Infecções na anastomose
	- Infecções não-anastomóticas (traqueíte, bronquite, etc)

2.8 EXEMPLOS CLÍNICOS DE COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS PÓS-TRANSPLANTE PULMONAR

CASO CLÍNICO 1:

Paciente masculino, de 54 anos, com fibrose pulmonar submetido a transplante pulmonar unilateral D. Excelente evolução clínica. Controle endoscópico pós-operatório de rotina mostrou uma área de necrose lateral, com deiscência parcial de cerca de 2 mm, (Figura 16) completamente bloqueada pelo tecido de peribrônquico de proteção da anastomose. A revisão endoscópica depois de 3 meses revelou uma completa epiteliação da área, sem redução de calibre.



Figura 16: Necrose brônquica parcial, tratada conservadoramente. com boa evolução.

O acompanhamento endoscópico semanal, ou até mais amiúde se houver retenção de secreção, é importante para manter a via aérea pérvia e evitar dificuldades ventilatórias. Esta preocupação é ainda maior no transplante unilateral, por razões óbvias.

Além da remoção de frequentes crostas de fibrina que se depositam na anastomose, a broncoscopia seriada serve para monitorar a evolução bacteriológica e detectar eventuais colonizantes, bacterianos ou fúngicos, que exijam tratamento medicamentoso específico.

O crescimento de *Aspergillus sp.* neste tecido pobremente vascularizado ou francamente necrótico é muito frequente e tem impacto prognóstico.

CASO CLÍNICO 2:

Paciente masculino, 34 anos, portador de silicose severa com hipertensão pulmonar acentuada e dependência progressiva de oxigênio há mais de 4 anos.

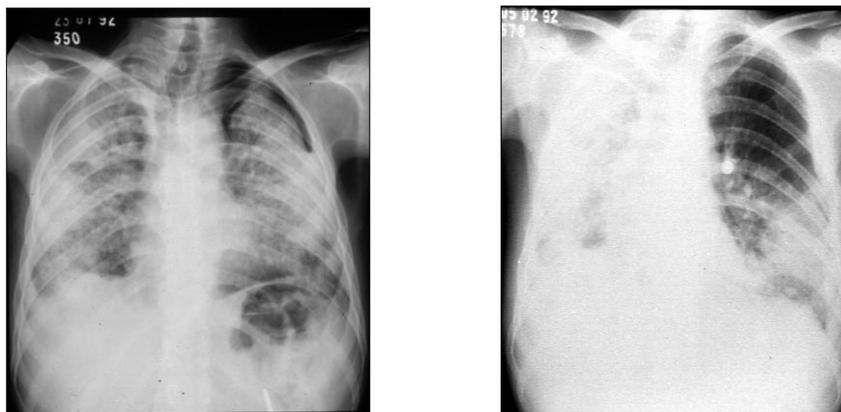


Figura 17-a: Rx de tórax com achados típicos de silicose avançada, inclusive com pneumotórax ex-vácuo à esquerda.

Figura 17-b: Rx de tórax pós-Tx de pulmão E, com área de consolidação e infiltrado pulmonar sugestivo de rejeição aguda precoce, confirmada por biópsia.

No pós-operatório precoce (8º dia), desenvolveu um episódio de rejeição ajuda com dessaturação importante e cianose, apesar do uso de oxigênio. A ausculta pulmonar revelava roncospinos e sibilos, ins e expiratórios, na região esternal. A fibrobroncoscopia mostrava a presença de área de necrose na zona da anastomose com presença de granulomas exuberantes, que determinavam uma redução importante do calibre do brônquio principal esquerdo (Figura 17c). Uma tomografia computadorizada com reconstrução documentou a presença de lesão brônquica e mínima quantidade de ar extra-brônquico.

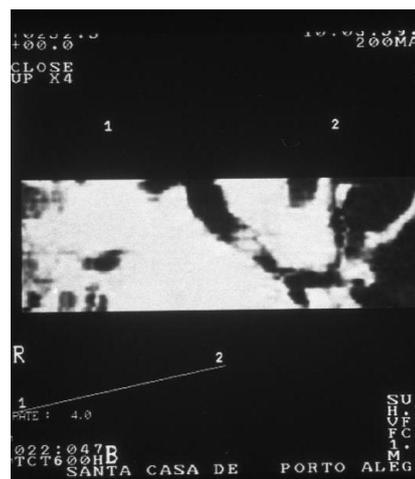


Figura 17- c: Estenose brônquica ao nível da anastomose com cerca de 3 mm de luz.

Figura 17-d: TC de tórax com reconstrução mostrando a presença de tecido vegetante na luz brônquica e a presença de mínima quantidade de ar bloqueado pelo tecido peribrônquico.

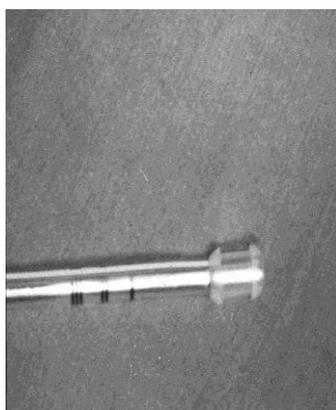


Figura 17-e: Prótese de silicose (Hood) montada em broncoscópico rígido e pronto para ser inserida, depois de dilatada a estenose.

Figura 17- f: TC de tórax pós-inserção da prótese mostrando o restabelecimento da luz brônquica normal.

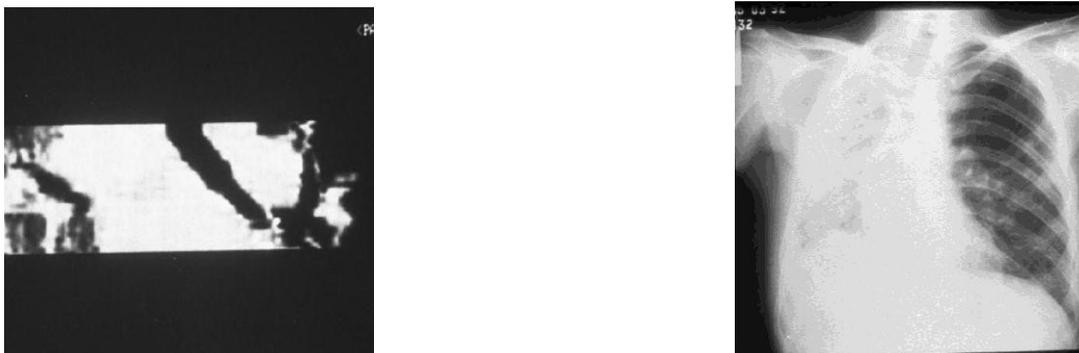


Figura 17- g: TC com reconstrução mostrando a restauração da luz brônquica na presença da prótese intraluminal.

Figura 17-h: Rx de tórax da alta hospitalar, com boa evolução das complicações iniciais.

CASO CLÍNICO 3:

OBA, 64 anos, engenheiro, procedente do Rio de Janeiro, com fibrose pulmonar idiopática severa, (Figura 18-a) dependente de O₂ há 18 meses, submetido a transplante de pulmão esquerdo, sem intercorrências perioperatórias, com um tempo de isquemia de 140 minutos. Não foi necessária a circulação extracorpórea.

No 13º dia pós-operatório, uma fibrobroncoscopia revelou uma necrose completa da anastomose, bloqueada pelo tecido peribrônquico, percebendo-se a pulsação da artéria pulmonar adjacente à zona necrótica.

A TC de tórax mostrou a extensa área de deiscência com presença de ar fora da via brônquica (Figura 18-b).

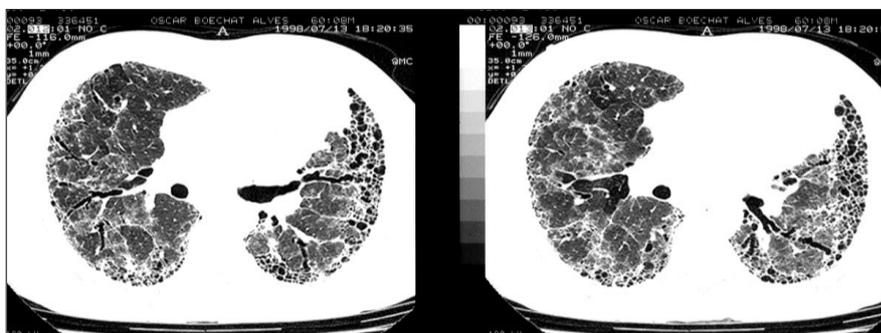


Figura 18-a: TC de tórax com alterações características de FPI, em fase avançada, com faveolamento alveolar. Doença mais grosseira à esquerda.

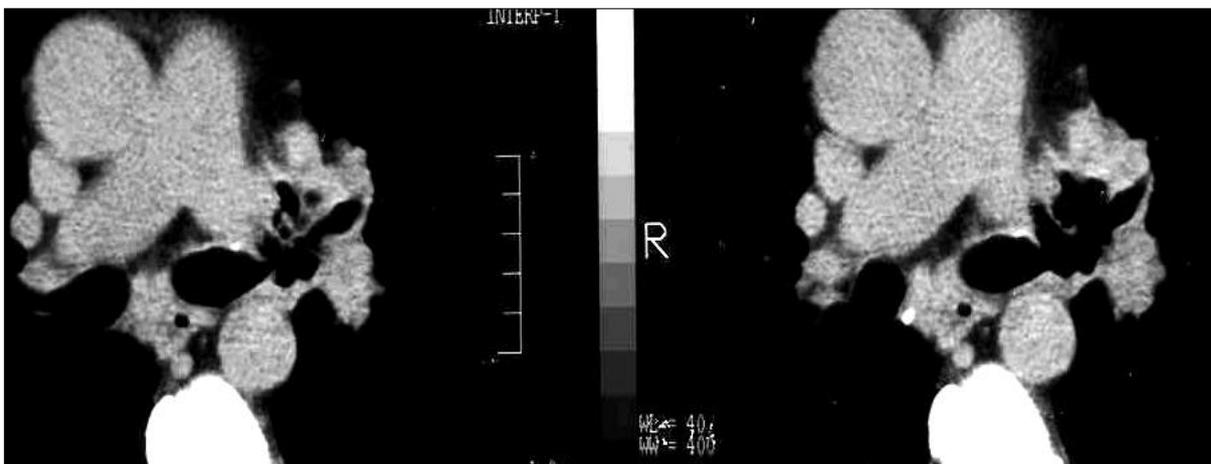


Figura 18-b: TC de tórax com reconstrução, mostrando a extensa necrose brônquica com presença de grande quantidade de ar fora da via, na zona da deiscência completa.

No dia seguinte a esta tomografia, o paciente apresentou uma hemoptise sentinela e foi levado à toracotomia, na qual foi constatada uma fístula entre o brônquio e a artéria pulmonar e uma extensa área de necrose que comprometia toda a anastomose e se estendia para o brônquio lobar superior do pulmão transplantado.

Como única possibilidade técnica de reconstrução da via aérea, foi realizada uma lobectomia superior esquerda e implantado o brônquio lobar inferior no brônquio principal esquerdo, depois que as bordas necróticas foram ressecadas.

A evolução foi favorável, e o lobo inferior, de dimensões avantajadas, conseguiu ocupar toda a cavidade pleural esquerda. (Figura 18-c)

Um controle tomográfico realizado depois de 2 semanas evidencia a perfeita reconstrução da via aérea esquerda pós-lobectomia. (Figura 18-d)

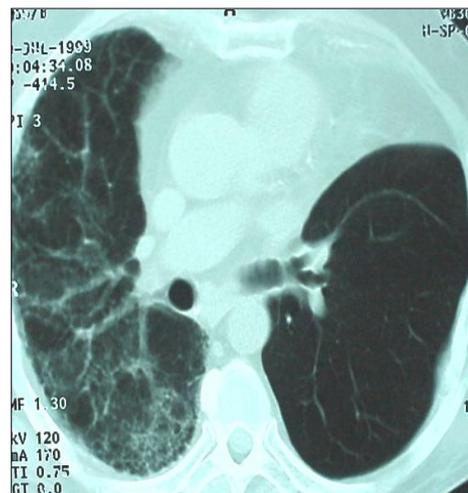


Figura 18-c: Rx de tórax mostrando a boa expansão do lobo inferior remanescente à esquerda, ocupando integralmente a cavidade pleural desse lado.

Figura 18-d: TC de tórax evidenciando a perfeita reconstrução da via aérea esquerda, com brônquios, segmentar superior e basilar, de calibres normais.

CASO CLÍNICO 4:

ON, fem. 66 anos, portadora de fibrose pulmonar severa, associada à doença do colágeno, hipoxemia intensa, hipertensão pulmonar severa. Submetida a transplante de pulmão esquerdo com auxílio de circulação extracorpórea.

Desenvolveu estenose cicatricial da anastomose em zona de necrose restrita. A tomografia helicoidal mostrava uma redução de calibre do brônquio principal E, na zona da anastomose. (Figura 19)

Estes achados foram confirmados pela fibroscopia e uma prótese auto-expansível, da Boston Scientific (Autoflex), foi inserida.

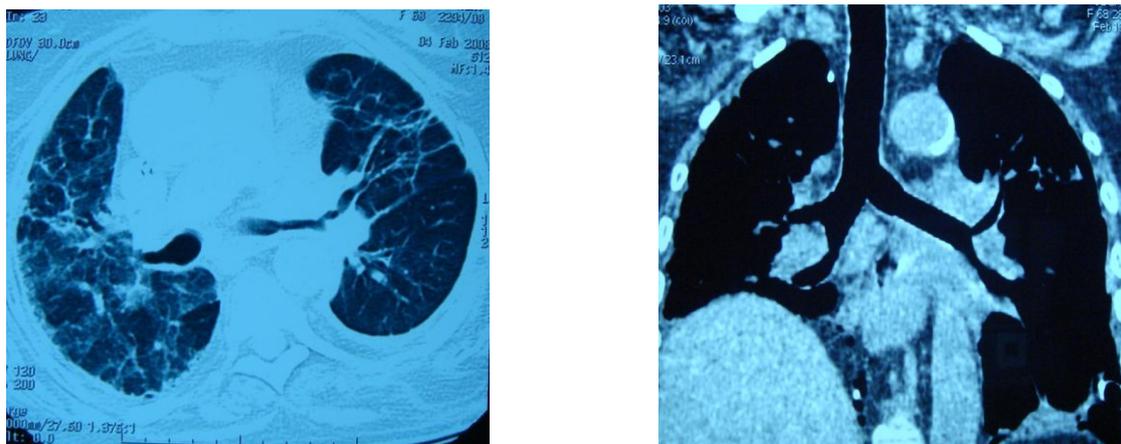


Figura 19-a: TC helicoidal mostrando irregularidade do brônquio principal esquerdo com redução de calibre na zona da anastomose.

Figura 19-b: Nova TC helicoidal depois da colocação da prótese aut-expansível. Extremidade da prótese junto à carina interlobar. Calibre adequado do brônquio lobar inferior e moderada redução de calibre do lobar superior.

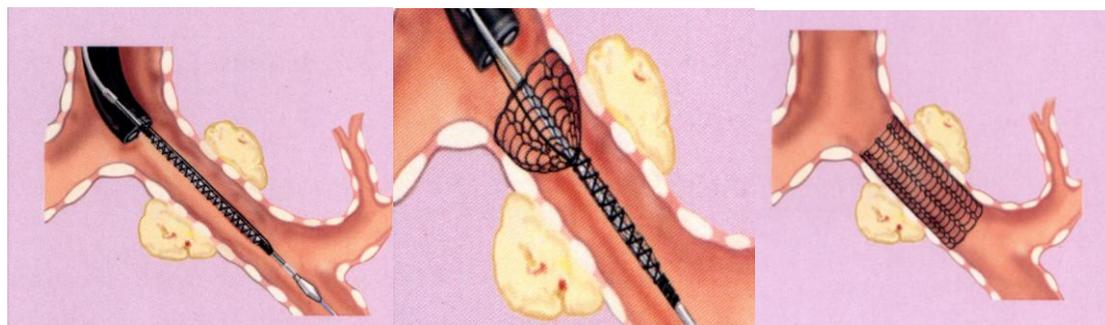


Figura 19-c: Técnica de inserção da prótese brônquica da Boston Scientific.

Uma semana mais tarde, a paciente entrou em insuficiência respiratória com roncosp e sibilos mais audíveis na região esternal. Nova fibrobroncoscopia revelou a presença de granulação exuberante na extremidade distal da prótese, determinando suboclusão do lobar inferior E. (Figura 19-d)



Figura 19-d: Suboclusão do brônquio lobar inferior por exuberante tecido de granulação, removidos com fórceps.

Os granulomas foram parcialmente removidos, mas depois de uma semana o quadro se repetiu. Quando ficou evidente que o manejo endoscópico era ineficaz, indicou-se uma ressecção da carina interlobar com reconstrução primária.

A evolução foi favorável, e a paciente deixou de usar O2 suplementar depois de 2 semanas.

CASO CLÍNICO 5:

JMO, 55 anos, transplante por fibrose pulmonar severa com excelente evolução inicial. O Tx unilateral E com sofrimento isquêmico da anastomose e estenose marcada do brônquio lobar superior E. A imagem endoscópica era de um lobar superior filiforme, impenetrável pelo aparelho de broncoscopia. A TC helicoidal confirmou esta imagem de moderada redução de calibre do lobar inferior E, e uma suboclusão do brônquio lobar superior. A colocação de próteses brônquicas foi considerada inexecutável, pelo envolvimento da carina interlobar e a impossibilidade de dilatar o brônquio lobar superior, com extenso anel fibrótico na entrada e calibre normal depois desse ponto. (Figura 20-a) Uma neocarina foi construída a partir dos brônquios lobares, e o conjunto anastomosado no brônquio principal E, depois que o tecido fibrótico e granuloso foi removido.

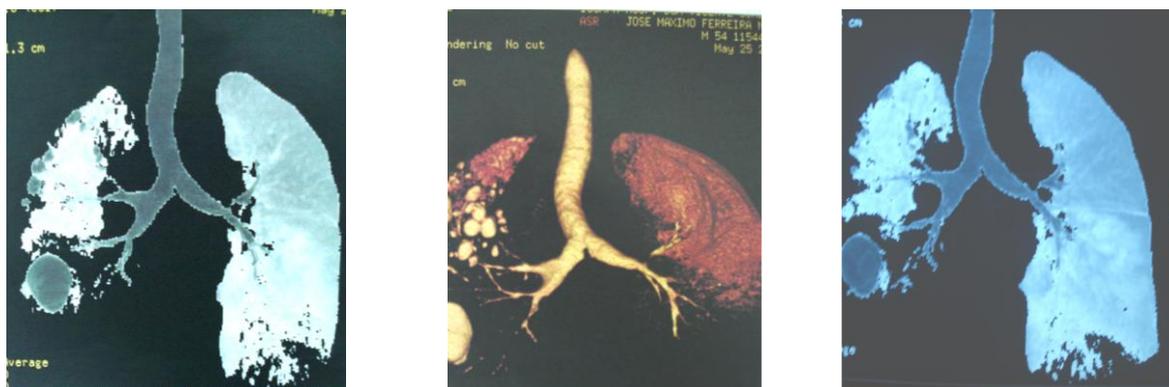


Figura 20-a: 55 anos, Tx unilateral E, por fibrose severa. Sofrimento isquêmico da anastomose com obliteração quase total do LSE e granuloma exuberante na linha de sutura. Moderada redução de calibre do lobar inferior. Considerado inviável o tratamento com stent brônquico.

O procedimento pode ser realizado sem auxílio da circulação extracorpórea, alternando-se períodos de hiperventilação e apnéia.

A evolução pós-operatória foi normal e, nova TC helicoidal, duas semanas depois, mostrou a adequada permeação da via aérea. (Figura 20-b)



Figura 20-b: Imagens da TC helicoidal, mostrando a perfeita e simétrica reconstrução da carina interlobar. Paciente assintomático e CVF 78% do previsto no sexto mês pós-operatório.

CASO CLÍNICO 6:

JB, 63 anos, portador de fibrose pulmonar associada à esclerodermia, com hipertensão pulmonar moderada, submetido a transplante unilateral esquerdo, com tempo de isquemia de 210 minutos. Trans-operatório sem anormalidades.

As fibrobroncoscopias pós-operatórias mostraram uma evolução desfavorável, com sinais de isquemia precoce do coto brônquico e sofrimento de mucosa, que se estendia para o brônquio lobar superior. O lavado brônquico do 14º dia revelou a presença de *Cândida* sp. Recebeu antifúngico, mas seguiu com secreção purulenta espessa. No final da segunda semana, uma biópsia transbrônquica revelou rejeição aguda grau 3-A e recebeu um curso de pulsoterapia (3 g de Metilprednisolona).

Depois de 45 dias, a broncoscopia mostrava uma área de necrose na parede superior da anastomose que se comunicava com uma loja parabrônquica (Figura 21-a), contida pelo tecido de proteção da anastomose, que inclui sistematicamente um retalho pediculado de pericárdio do doador, que é usado para proteger a anastomose do contato direto da artéria pulmonar. (O vídeo disponível no CD anexo documenta este achado endoscópico.)



Figura 21-a: Achados tomográficos que documentam a presença de uma fístula brônquica, contida pelo tecido de proteção da anastomose, mas propiciando a permanência de um abscesso adjacente à artéria pulmonar.

A passagem do fibrobroncoscópio pela fístula para este espaço permitia reconhecer a pulsação da artéria pulmonar, e a coleta de material mostrou a persistência da colonização fúngica. (Vídeo no CD Anexo documenta o achado endoscópico.)

Diante desses achados, foi considerado inviável o manejo endoscópico e iminente o risco de uma catástrofe hemorrágica, recomendando-se o tratamento cirúrgico.

Na toracotomia, a loja de contensão do abscesso foi desfeita, com a ressecção do retalho de pericárdio ainda intacto, e identificada a zona de necrose da anastomose, a qual foi ressecada e procedida a reconstrução com suturas contínuas de fio absorvível (PDS 4-0) (Figura 21).

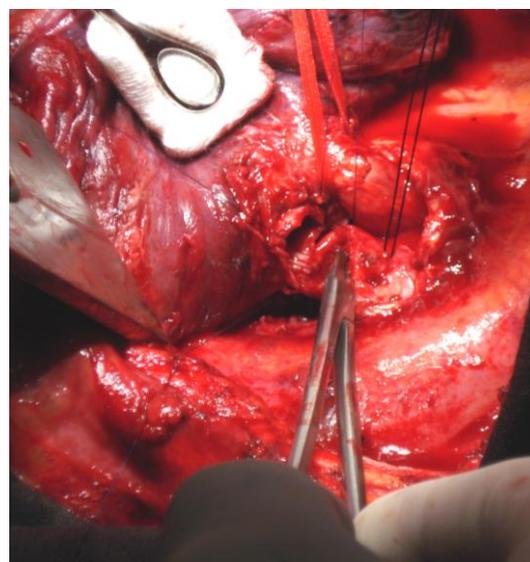
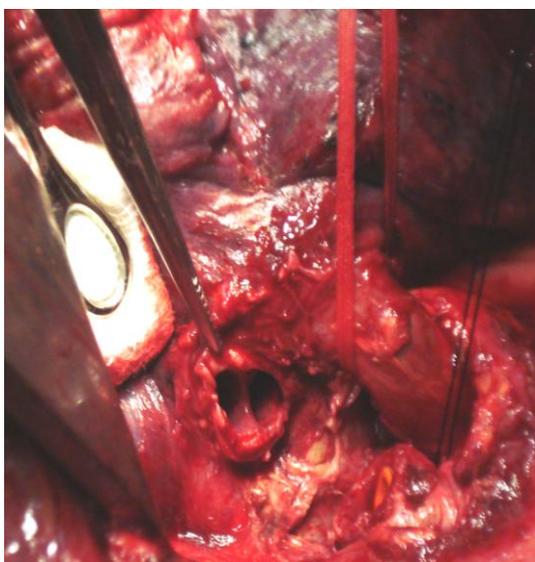


Figura 21-b: A artéria pulmonar esquerda reparada, e a carina interlobar exposta depois de ressecada a zona da anastomose necrótica.

Figura 21-c: A reanastomose sendo precedida com sutura contínua da parede posterior.

A evolução pós-operatória foi excelente, com cicatrização rápida, como documentou a imagem da broncoscopia abaixo e a reconstrução tomográfica realizada um mês depois da reintervenção. (Vídeo no CD Anexo documenta o achado endoscópico.)



Figura 21-d-e: Imagens da TC helicoidal e da broncoscopia, mostrando a patência da via aérea reconstruída.

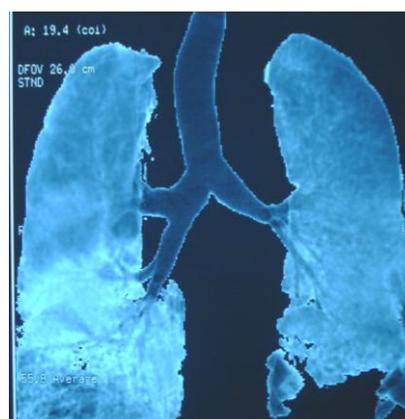


Figura 21-f: Imagens da TC helicoidal, mostrando a perfeita reconstrução cirúrgica da carina interlobar esquerda.

Análise crítica: Quatro dos seis casos apresentados caracterizam situações de impraticabilidade do tratamento endoscópico, e para esses, a reconstrução cirúrgica deve ser contemplada como uma solução efetiva e segura.

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Alvarez A, Aagar J, Santos F, Lama R, Aaranda JL, Baamonde C et AL. Airway complications after lung transplantation: A review of 151 anastomosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:381-7.
2. Anderson MB, Kriett JM, Harrell J. Technique for bronchial anastomosis. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:1090-4.
3. Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg* 1994;58:655.
4. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, Bowdish ME, Bremner RM, Cohen RG, Barbers RG, Woo MS, Horn MV, Wells WJ, Starnes VA. Living donor lung transplantation: selection, technique, and outcome. *Transplant Proc* 2001;33:3527-32.
5. Berkel, V.B. Guthrie, T., Puri, V., Krupnick, AS, Kreisel, D., Patterson, GA . Meyers, BF: Impact of Anastomotic Techniques on Airway Complications After Lung Transplant, *Ann Thorac Surg* 2011;92:316-321.
6. Borel JF, Feurer C, Magné C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin-A in animals. *Immunol* 1977;32:1117-1135.
7. Camargo JJP, Camargo SM, Machuca TN, Perin FA, Schio SM, Felicetti JC. Surgical maneuvers for the management of bronchial complications in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1206-9.
8. Calhoun, JH, Grover, FL, et al. Single lung transplantation: alternatives indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;10:816.

9. Cassivi et al. Lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1663–70.
10. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De la Morena M, Huddleston CB. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:198–204.
11. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus statement of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454–1459.
12. Cohen RG, Starnes V. Living related donors lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1423.
13. Colquhoun IW, Gascoigne AD, Au J, Corris PA, Hilton CJ, Dark JH. Airway complications after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:141–145.
14. Cooper J, Pearson FG, Patterson GA. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:173.
15. Couraud L, Baudet E, Nashef SA, Martigne C, Roques X, Velly JF, Laborde N, Dubrez J, Clerc F. Lung transplantation with bronchial revascularization. Surgical anatomy, operative technique and early results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6:490-495.
16. Couraud L, Nashef SA, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:496–497.

17. Daly RC, Tadkarimi S, Khaghani A, Banner NR, Yacoub MH. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:885-892.
18. Daly RC, McGregor CG. Routine immediate direct bronchial artery revascularization for single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57:1446-1452.
19. Dark JH. Experimental en-bloc double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1986;42:394.
20. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation: an analysis of 348 bronchial anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1424–1433.
21. Date H, Triantafillou A, Trulock E. Inhaled nitric oxide reduces human allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:913.
22. De Majo, WAP. Anesthetic technique for single lung transplantation, in Cooper DKC, Novitzky D. (eds): *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1990.
23. Egan TM, Detterbeck FC. Technique and results of double-lung transplantation. *Chest Surg Clin North Amer* 3:89,1993.
24. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, Mitsudo S, Kamholz SL, Goldsmith J, Veith FJ. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;Aug,90(2):172-8. Revascularization of ischemic bronchial anastomosis by an intercostal pedicle flap.
25. Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Ann Transplant* 2000;5:5–11.

26. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:149–154.
27. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, Behr J, Frey L, Bittmann I, Vogeser M, Ueberfuhr P, Meiser B, Hatz R, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:632–638.
28. Garfein et al. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:149-154.
29. Giudicelli R, Thomas P, Massard G, Reynaud M, Fuentes P, Noirclerc M. Tracheobronchial healing after lung and heart-lung transplantation. A critical review of 64 anastomosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:453-6.
30. Goldberg M, Lima O, Morgan E, Ayabe HA, Luk S, Ferdman A, Peters WJ, Cooper JD. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:821-826
31. Haddad E. Use of inhaled nitric oxide perioperatively and in intensive care patients. *Anesthesiology* 2000;92:1821-5.
32. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. Report of initial case. *JAMA* 1963;186:1065-1074.
33. Hirt SW, Haverich A, Wahlers T, et al. Predictive criteria for the need of extracorporeal circulation in single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1992;54:676-80.

34. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RSD, Coulden RA, Flower CD, Nashef S et al. Airway complications after lung transplantation: Treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;71:989-94.
35. Inui K, Schafers HJ, Aoki M. Bronchial circulation after experimental lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:474.
36. Irion KL, Camargo JJP, Porto NS, Furquim DM, Moraes BG, Caramori ML, Meyer G, Andrade E, Scatolin I and Merchiori E. Helical computed tomography of lung volume for in-vivo lung transplantation: determination of compatibility of donors' inferior lobes and receptors' lungs with 3D surface rendering, in *ATS 2002 Proceedings, ATS 2002, Atlanta, 2002, ATS*.
37. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD, et al. Bilateral sequential lung transplantation: The procedure of choice for double lung replacement. *Ann Thorac Surg* 1991;52:438-445
38. Khaghani A, Tadjkarimi S, al-Kattan K, Banner N, Daly R, Theodoropoulos S, Madden B, Yacoub M. Wrapping the anastomosis with omentum or an internal mammary artery pedicle does not improve bronchial healing after single lung transplantation: results of a randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:767-773.
39. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM III. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1576-1583.
40. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Luk SC, Goldberg M. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:211-215.

41. Mal H, Andreassin B, Fabrice P. Unilateral lung transplantation and end stage pulmonary emphysema. *Amer Rev Resp Dis* 1989;140:797.
42. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F, Rea F. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenosis: Case reports. *Transplant Proc* 2007;39:1973-5.
43. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:67-74.
44. Metras H. Note preliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *CR Acad Sci* 1950;231:1176.
45. Meyers BF. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:358.
46. Meyers BF. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:358-364.
47. Meyers BF, Patterson GA. Lung Transplantation. *In*: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, in *Thoracic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2002;cap.37,p.1085-1114.
48. Miller JD, De Hoyos A. An evaluation of the role of omentopexy and of early eriooperative corticosteroid administration in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:246.

49. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, Baamonde C, Salvatierra A. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1198-1205.
50. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Feldman A, Luk SK, Cooper JD. Successful evascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:204-210.
51. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983,85(1):134-9.
52. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M, *et al.* Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007;84:401-409.
53. Noiclerc M, Metras D, Vaillant, A, *et al.* Technique chirurgicale de la transplantation bi-pulmonaire. *Lyon Chir* 1989;85:248.
54. Novick, RJ, Stitt, LW, AlKattan, K, *et al.* Pulmonary retransplantation: Predictors of graft function and survival in 230 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;65:227.
55. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN, Reid KR, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, Ahmad D. The safety of low-dose prednisone before and immediately after heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991;51:642-5.
56. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest* 2002;122:1185-91.

57. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, et al. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience. *Ann Thor Surg* 1990;49:785.
58. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thoracic Surg* 1988;45:626.
59. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, et al. Airway complications following double-lung transplantation. *J Thor Cardiovasc Surg* 1990;99:14.
60. Paulson EC, Singhal S, Kucharczuk JC, Sterman DH, Kaiser LR, Marshall B. Bronchial sleeve resection for posttransplant stricture. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2075-6.
61. Reitz BA, Wallwork J, Hunt S. Heart-Lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Eng J Med* 1982;306:577.
62. Royston, D. The serise antiprotease aprotinin (Trasylo). A novel approach to reducing postoperative bleeding . *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1990;1:55.
63. Ruttman E, Ulmer H, Marchese M, Dunst K, Geltner C, Margreiter R et al. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:275-81.
64. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:79-93.
65. Schafers, J, Haverich A, Wagner TO, Wahlers T, Alken A, Borst HG. Decreased incidence of bronchial complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:174–178.

66. Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, Haverich A, Borst HG. Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1476-80.
67. 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* 1997;10:2872-2875.
68. ShennibH, Massard G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:506-511.
69. Shimada K, Gondos B, Benfield JR. Photofiberoptic bronchoscopic findings during lung transplant rejection. *Arch Surg* 1973;106:774-8.
70. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:403-10.
71. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV, Schenkel FA Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1284-90.
72. Sullivan,EF., Gries, C., Phelan, P., Farjah,F.,Gilbert, E., Keech, JC., Wood,DA., Raghu, G., Mulligan, MS:Reduction in Airway Complications After Lung Transplantation With Novel Anastomotic Technique. *Ann Thorac Surg* 2011;92:309-315.
73. Takao M, Katayama Y, Onoda K, Tanabe H, Hiraiwa T, Mizutani T, Yada I, Namikawa S, Yuasa H, Kusaqawa M. Significance of bronchial mucosal blood flow for the monitoring of acute rejection in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:956-67.

74. The Toronto Lung Transplant Group: Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988;259:2258-2262.
75. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C, Harrell J. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1569-75.
76. Todd TRJ, Perron J, Keshavjee SH . Simultaneous single-lung transplantation and lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1468-70.
77. Triantafillou, A. Anesthetic considerations. *Chest Surg. Clin. North Amer* 1993;3:49.
78. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:703–71.
79. Veith FJ, Koerner SK, Siegelman SS. Single lung transplantation in experimental and human emphysema. *Ann Surg* 1973;178:463-476.
80. Veith FJ et al. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983;35:271-78.
81. Watson TJ, Starnes VA. Pediatric lobar lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:313.
82. Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, Irani S, Lardinois D. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:293-298.

4 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Como mostrado, as complicações brônquicas apresentam importante impacto na sobrevida a longo prazo em pacientes submetidos a transplante pulmonar. Seu tratamento é complexo e muitas vezes paliativo, com necessidade de repetidas intervenções. Desta forma, a identificação de fatores que estejam relacionados a este tipo de complicação seria importante aplicação clínica no sentido de implementar medidas preventivas.

4.1 OBJETIVO GERAL

Definir a prevalência de complicações brônquicas em pacientes submetidos a transplante pulmonar na Santa Casa de Porto Alegre.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Definir fatores de risco para complicações brônquicas pós-transplante pulmonar, realizando a análise de dados pré, trans e pós-operatórios do receptor, além de variáveis do doador.
- 2) Avaliar a efetividade da reconstrução cirúrgica da anastomose brônquica, como medida terapêutica alternativa para as estenoses complexas.

5 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS AND PATTERNS OF MANAGEMENT OF BRONCHIAL COMPLICATIONS FOLLOWING LUNG TRANSPLANTATION

This work was carried at the Thoracic Surgery Service and Lung Transplantation Unit, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Original article

Category: Cardiothoracic Transplantation

Word count: 3367

Key words: anastomosis, bronchial disease, lung transplantation, complications surgery

ABSTRACT

Objective: Airway complications were initially thought to be the limiting factor to the success of clinical lung transplantation. After many advances, the incidence of this complication has greatly decreased. However it still poses significant morbidity, management is far from ideal and complete resolution is difficult to achieve. The objective of the present study is to detect factors correlated with bronchial complications and to assess management patterns.

Methods: We performed a retrospective analysis of 90 patients who underwent cadaveric lung transplantation at our institution from January 2004 to February 2009. Data regarding the donor, the recipient, the intra and postoperative period were collected.

Results: From the group of 90 patients, 17 (17.5%) bronchial complications were recorded. The complications observed were the following: 10 bronchial stenosis, five bronchomalaceas and two dehiscences. Ten patients underwent open surgical procedure for bronchial reconstruction, seven patients were treated with interventional bronchoscopy or observation. Univariate statistical analysis highlighted as significant variables: preoperative %FEV1 ($p=0.016$), intraoperative bleeding > 500 ml ($p=0.003$), immediate postoperative colloidal fluid balance ($p=0.037$), hours of vasoactive drug requirement ($p=0.041$) and days of postoperative hospital stay ($p=0.042$). In multivariate analysis, only increasing FEV1% ($p=0.04$), intraoperative bleeding > 500 ml ($p<0.003$) and length of hospital stay ($p=0.034$) remained statistically significant. **Conclusion:** Intraoperative hemorrhage may be correlated with post-transplant bronchial complications. Since this variable is potentially under control of the surgeon extra care should be taken to avoid it whenever possible.

INTRODUCTION

After the initial experience, it seemed clear that bronchial complications (BCs) would pose a substantial barrier to the success of clinical lung transplantation. Following the initial procedure of Hardy in 1963, 14 years of failures succeeded, with 75% of deaths attributed to airway problems.^{1,2} Many advances regarding organ preservation, surgical

technique and postoperative care improved outcomes and reduced the incidence of BCs to 10-18%.³ However, currently this issue is still frequent and carries considerable morbidity and mortality. Lung transplant teams oftenly have to face BCs and, unfortunately, management options are far from ideal.

More important than focusing on treatment, studies regarding predictive markers are crucial since they can depict potential risk factors and guide preventive strategies. The aim of our study is to determine the prevalence of BCs at our institution, analyzing risk factors and management patterns.

PATIENTS AND METHODS

This is an observational retrospective cohort study based on review of medical charts from consecutive patients submitted to lung transplantation at our institution from January 2004 to February 2009. In the study period 132 lung transplantations were performed: 108 unilateral and 10 bilateral (brain dead donors) and 14 living donor bilateral lobar transplantations. Due to enormous donor and recipient heterogeneity, patients from this last group were excluded from analysis. Besides, 6 patients with incomplete charts and 22 patients not surviving beyond the first postoperative month were excluded from the analysis. From the remaining 90 patients, the indications were: COPD in 38 cases (42.2%), interstitial pulmonary fibrosis in 38 (42.2%), lymphangiomyomatosis in seven (7.7%), cystic fibrosis in 3 (3.3%), bronchiectasis in two cases (2.2%) and Langerhans cell histiocytosis and Swyer-James-McLeod's syndrome in one each (1.1%).

Preoperative recipient variables, donor characteristics, procedure variables and postoperative data were recorded. This study was approved by the Research Ethics Committee of Santa Casa de Porto Alegre – protocol number 3010-09.

Patients were eligible to transplantation according to the criteria of the International Society for Heart and Lung Transplantation.⁴ Organ procurement was based on conventional criteria.⁵ All donors received intravenous Prednisolone (2 g) before retrieval and 500 mg Prostacyclin into the pulmonary artery before perfusion. Preservation was done with low-potassium dextran solution (Perfadex) both antegradely and retrogradely.

Antibiotic prophylaxis was used according to preoperative airway colonization data or empirically with Piperacilin-tazobactam plus Vancomycin. All procedures were performed through a posterolateral thoracotomy, which was sequential in the bilateral cases.

Along all this series, we have favored the performance of end-to-end bronchial anastomosis. The donor bronchus was gently dissected and sectioned up to the last ring proximal to the interlobar carina, with care to preserve peribronchial tissue. Furthermore, a flap of donor pericardium was intentionally tailored in order to posteriorly wrap the anastomosis. The same care was dedicated to the recipient bronchus, with restricted dissection and preservation of peribronchial tissue. Before implantation, a retraction suture was placed on the superior portion of the recipient bronchial wall in order to elevate it and thus make the anastomosis easier. Two polydioxanone (PDS 4-0) cardinal stitches were placed in each side of the transition between the membranous and the cartilaginous walls. One of the cardinal stitches was then used to perform the membranous running suture. The cartilaginous wall was sutured with polydioxanone (PDS) interrupted mattress or figure of eight sutures. The vascular anastomoses were then performed in an end-to-end fashion with running polypropilene sutures (5-0 and 6-0 prolene). Whenever we felt that there was too much disproportion between the recipient and the donor bronchial stumps, a telescoping anastomosis was performed.

Cardiopulmonary bypass (CPB) was used only selectively in cases of severe pulmonary hypertension or in cases which the remnant lung was not capable of maintaining adequate oxygenation. Immunosuppressive regimen has been described elsewhere.⁶

Bronchoscopic evaluation was performed in the immediate postoperative period, in the 7th post-transplant day and then every three months in the first year, every six months in the second year and, finally, yearly after that. Fiberoptic bronchoscopy was also scheduled for changes in FEV1 and for suspicion of either acute rejection or airway complication.

For this study, we defined BC as the finding of dehiscence, anastomotic or post-anastomotic stricture or malacia in the post-transplant endoscopic evaluation. The performance of fiberoptic bronchoscopy could have been elicited by specific symptoms

(e.g. dyspnea, wheezing, higher amount of respiratory secretions) or for surveillance purposes. Primary graft dysfunction was (PGD) graded according to the ISHLT criteria.

Endoscopic management

Almost every BC was initially managed by bronchoscopy. Techniques available were dilatation with rigid bronchoscope, pneumatic dilatation with a balloon guided by flexible bronchoscopy, use of either silicone prosthesis (such as the Dumon stent) or metallic self-expandable stents (such as the Ultraflex stent). Whenever there was failure or complication of the endoscopic intervention, patients were considered for surgical treatment.

Surgical treatment

Surgical treatment was offered as a graft rescue measure for patients with BCs that were usually complex and recalcitrant to endoscopic techniques. Our initial experience and technique regarding surgical treatment of BCs after lung transplantation have been described elsewhere.⁶

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12.0, Chicago, IL). Survival was calculated according to the Kaplan-Meier method. Differences in survival were evaluated with the log-rank test. The impact of categorical variables on bronchial complications was tested with the chi-square test while continuous variables were evaluated with Student's *t*-test. Multivariate analysis with the Cox proportional hazard model was used to test the effect of different variables on bronchial complications. Statistical significance was considered for $p < 0.05$.

RESULTS

From the remaining 90 patients, there were 97 anastomosis at risk. Seventeen patients experienced 17 bronchial complications. In this group, there were 11 male patients and the mean age was 53.4 years, ranging from 24 to 69 years.

Among preoperative recipient variables (Table 1), only FEV1 (%) significantly correlated with the development of BCs, with increasing FEV1 representing a risk factor ($p=0.016$). Patients without BC had a better six-minute walk test (338 vs. 218 m, $p=0.813$), although this difference was not significant. Regarding indication, almost half of patients with BC had interstitial fibrosis (47%), with 23% of patients with COPD and 5.8% with cystic fibrosis. However, this difference was not significant either ($p=0.096$). The use of preoperative steroids was similar in both groups (41% vs 41%, $p=0.978$), so was its mean daily dose (20.8 vs. 31.4 mg, $p=0.198$).

There was no significant difference of donor factors between patients with and without BCs.(Table 2) Patients submitted to double lung transplantation represented 18% of those with BC, while in the group without BC they were only 7% (not significant, $p=0.64$). Ischemic times were longer in patients with BC (226 vs. 189 minutes, $p=0.118$). The technique of anastomosis was similar in both groups, with the majority of anastomosis performed in end-to-end fashion and a small percentage of telescoping (BC 6% vs. no BC 8%, $p=0.87$). The use of CPB was higher in the BC group (18% vs. 9%, $p=0.766$) and the mean anesthetic time was also 40 minutes longer in these patients (338 vs. 298 minutes, $p=0.129$). There was a significant difference in the amount of bleeding, with higher levels recorded in the BC group (1120 vs. 599 ml, $p=0.013$). Besides, the colloid fluid balance was also significantly more negative in this group (-313 vs. -103 ml, $p=0.037$). The incidence of PGD was higher in the BC group but the difference was not significant (70% vs. 48%, $p=0.24$). Regarding intensive care variables, BC patients had longer time of vasopressor requirement (52 vs. 41 hours, $p=0.041$), longer length of intubation (73 vs. 49 hours, $p=0.824$), higher reintubation rate (18% vs. 8%, $p=0.525$) and longer length of ICU stay (13.9 vs. 11.9 days, $p=0.618$). Requirement of early reintervention, mainly due to hemothorax, was higher in the BC group, but not significantly (23% vs. 7%, $p=0.243$). The incidence of acute rejection in the first month was similar in both groups (65% BC vs. no BC 68%, $p=0.803$). Hospital stay was slightly longer for BC patients (29.8 vs. 26.9 days, $p=0.042$) but the overall 1-year survival was the same for both groups (82%).

Multivariate analysis depicted increasing FEV1% as an independent factor predictive of BC. (Table 4) Through a ROC curve, the cut off value at 30% was established ($p=0.018$, OR 5.66, 95% confidence interval 1.39 – 23.79 for FEV1%>30%). Besides FEV1%, increasing intraoperative bleeding was also an independent predictor, with the cut

off at 500 ml determined through a ROC curve ($p=0.003$, OR 9.33, 95% CI 2.11 – 41.29 for intraoperative bleeding > 500 ml). The last independent variable highlighted was length of hospital stay ($p=0.034$, OR 1.043 for each day, 95% CI 1.003 – 1.085).

Patterns of Treatment

Non-surgical group

There were seven patients who were managed endoscopically or with conservative measures. Clinical presentation was worsened functional capacity with dyspnea and retained secretions in five cases. The two remaining patients had BCs diagnosed during surveillance bronchoscopy. Complications faced were: one partial blocked dehiscence at 45 post-transplant day which was initially dealt conservatively but evolved to a broncho-arterial fistula with massive hemoptysis and death; three bronchomalacias which developed late in the post-transplant period (mean 320 days post-transplant) and improved after a period of careful observation; two post-anastomotic strictures, one in the intermedium bronchus which resolved with repeated dilatations with rigid bronchoscope, one stenosis of the right inferior lobe bronchus, which resolved after repeated pneumatic balloon dilatations; the remaining patient presented with a right main bronchus stenosis which resolved after repeated dilatations with rigid bronchoscope.

Surgical group

From the 17 patients with BC, 10 were ultimately submitted to surgical treatment. The mean age of this group was 56 years, with six male and four female patients. Interstitial disease was predominant (9 cases, 7 idiopathic, 1 occupational and 1 due to sarcoidosis), with the remaining case in a patient with cystic fibrosis. Nine patients presented with symptoms, after a mean of 85 days post-transplantation. The remaining case was diagnosed during surveillance bronchoscopy three months after transplantation. In nine cases the transplant was unilateral, left-sided in seven of them. Surgically dealt BCs were six anastomotic stenosis, two bronchomalacias, one anastomotic dehiscence and one post-anastomotic stenosis with a vanishing intermedium bronchus. Eight cases were initially

palliated with interventional techniques. Nevertheless, in all cases the clinical course was marked by recurrent obstruction. Two cases were directly dealt with surgery: one case of short right main bronchus malatic segment, not amenable to prosthetic placement; and one left anastomotic dehiscence with impending broncho-arterial fistula.

Short-term results were excellent, all patients had endoscopic resolution and were discharged.

DISCUSSION

Different strategies to prevent BCs were studied. Successful indirect bronchial revascularization either through pedicled omental patch or through intercostal artery patch were experimentally accomplished.^{7,8} However, these results could not be translated to clinical practice and this options were abandoned.⁹ In the 90's, direct bronchial artery revascularization by means of microsurgical reanastomosis with the internal thoracic artery were attempted.¹⁰ Nevertheless, due to the technical complexity added to a procedure already complex *per se* and the requirement of cardiopulmonary bypass, bronchial artery reanastomosis is rarely performed nowadays.

After substantial improvements in surgical technique, organ preservation, recipient selection and postoperative care, the incidence of BCs was greatly reduced to rates close to 15%, ranging from 7% to 18% according to most centers.¹¹ However, in the last 15 years, no futher improvement has been achieved. As highlighted by Murthy and coworkers, this scenario is difficult to change since the donor bronchus is not readily revascularized and will depend on collateral flow from the pulmonary circulation.¹² Since BCs carry considerable morbimortality and optimal treatment is difficult to achieve, recent studies have focused on detection of risk factors in order to set preventive measures.

Date and colleagues, in an analysis of 348 anastomosis, had BCs demanding clinical intervention in 12.8% of patients.¹³ Single lung transplant recipients had significantly more airway problems and this was attributed to higher rates of primary graft dysfunction (PGD) in fibrosis and primary pulmonary hypertension patients, a subgroup who usually received only one lung. Corroborating the possible role of PGD, BC patients had also significantly longer requirement for mechanical ventilation. In the report of

Giudicelli and coworkers, the length of ventilatory support requirement was also associated with BCs.¹⁴ Furthermore, a significant correlation was found between length of mechanical ventilation and cold ischemic time, possibly imparting higher rates of PGD in patients with longer storage times. In the study of Alvarez et al., with a 6.8% BC rate, mechanical ventilation was again a significant risk factor.³ Studying directly the influence of reperfusion edema (diagnosed and graded exclusively by fiberoptic bronchoscopy) on bronchial healing, Ruthmann and coworkers found significantly higher rates of BCs requiring intervention in patients with severe reperfusion edema (profuse intrabronchial aqueous fluid, bronchoscopic aspiration without effect).¹⁵ This group also had longer mechanical ventilation times and need for higher PEEP levels. In our patients, there was no correlation of BCs with type of procedure (single vs. double), however, the incidence of PGD was higher (70% vs 47%), although this has not reached statistical significance. We believe that PGD can predispose to a more ischemic anastomosis and if more patients had been included in this study, statistical analysis would possibly highlight this variable. Furthermore, the requirement for mechanical ventilation (mean 73±152 vs 49±97 hours) was also higher in BC patients.

Among infectious stresses faced by the bronchial anastomosis, *Aspergillus* seems to be the most striking. In the study of Herrera et al., with 24.4% BC rate, the incidence of *Aspergillus* infection was markedly greater in the BC group (53% vs 14%).¹⁶ Besides *Aspergillus*, the analysis of Thistlethwaite and colleagues also depicted *Pseudomonas aeruginosa* and *Actinomyces* as significant infectious agents related to BCs.¹⁷ In the report of Moreno and coworkers, with 12.7% BC rate, airway colonization by either *Aspergillus* or Gram negative bacteria significantly correlated with BCs.¹⁸ Whether actinomyces and bacterial pathogens cause more airway inflammation and then scarring or they were merely found due to the BC and predisposition to airway colonization and infection is difficult to infer. In our study, neither donor nor recipient colonization correlated with BCs. Furthermore, the incidence of post-transplant infections (mainly respiratory) was also similar in groups with and without airway complications.

Acute rejection in the early months post-transplant is another variable associated with BCs in previous studies.^{15,17} Theoretically, it would increase pulmonary vascular resistance and then decrease collateral bronchial blood flow. However, in our study as in others this finding was not significant.^{3,13,16} Feared in the past, the negative implication of

steroids in airway healing proved to be not real and nowadays its beneficial effect is highlighted by potential prevention of acute rejection and reperfusion injury.¹⁹ This finding is corroborated by our study, since neither the use or the dose of steroids were different between BC and no BC patients.

Another issue previously debated is the ideal technique to perform the bronchial anastomosis. Initially described by Veith, the telescoping anastomosis was for long the preferred technique. It was thought that the internal bronchial stump would serve as a stent in order to promote adequate external stump healing. However, subsequent studies have proved that the end-to-end anastomosis is superior in terms of bronchial healing and incidence of BC. In the study of Murthy and coworkers, telescoping anastomosis was an independent marker of BC.¹² Similarly, in the report of Van De Wauwer and colleagues, telescoping technique had a 41.1% BC rate against 15.7% for end-to-end anastomosis.²⁰ Severe stenosis was more frequently found in telescoping anastomosis in the study of Garfein and colleagues (34% vs 5%) and this authors have also found a trend towards longer survival in patients submitted to end-to-end bronchial anastomosis.²¹ Thus, most transplant groups routinely use the end-to-end technique, with telescoping selectively employed whenever a great donor-to-recipient bronchial size disproportion is found.^{12,13,20,21} Besides, the latter favors the potential entrapment of respiratory pathogens between the two bronchial walls.²²

The lung is the only solid organ in which the systemic circulation is not promptly reestablished. This scenario leads to bronchial ischemia and hence the so feared airway complication. Revascularization of the graft by the recipient bronchial arteries may take 2 to 4 weeks.¹¹ Up to this period, bronchial vascularization is solely dependent upon low-pressure retrograde collaterals from the pulmonary circulation.²³ Thus, this is potentially the most vulnerable period when the donor bronchial tree is subject to damaging factors. To the best of our knowledge this is the first study not only to depict but also to include intraoperative bleeding in the statistical analysis. Patients with BC had mean intraoperative bleeding of 1120 ml, which is in striking contrast with no BC patients (Mean 599 ml). Through a ROC curve, we could set 500 ml as a cut off for this variable and multivariate analysis found an OR 9.336. We believe that intraoperative bleeding is closely correlated with hemodynamic status intra and immediately post-transplantation. Since continuous measurement of systemic and pulmonary pressures are difficult to evaluate, it is possible to

infer that higher intraoperative bleeding leads to higher hypotensive periods and, thus, to poorer perfusion of the donor bronchus. Importantly, perfusion through collaterals would be poorer exactly in the most ischemic time frame, when there is no neovascularization at all. Adding to this finding, post-transplant colloid fluid balance was also significantly lower in BC patients (univariate analysis, - 313 ml vs - 103 ml). Lower fluid balances could also possibly correlate with hemodynamic status and impaired donor bronchus perfusion.

Another independent factor depicted by our analysis was increasing FEV1%. Again, through a ROC curve it was possible to set the cut off at 30%, with patients with FEV1 > 30% having a risk 5.6 times higher to develop BC. It may seem difficult to justify this finding, however, a more detailed evaluation shows that 47% of BCs developed in patients with interstitial fibrosis and in this group 81.4% had a FEV1 > 30%, as opposed to COPD patients (with only 23.6%). Despite the fact that indication to transplantation has not reached statistical significance, this finding clearly supports a predilection of BC for interstitial fibrosis patients. It is our impression that interstitial fibrosis patients require much more hilar dissection, with hypervascularized mediastinal adenopathy frequently found. Thus, adequate hemostasis is harder to achieve without electrocoagulation close to the recipient main bronchus. It is possible that interstitial fibrosis patients had experienced a higher degree of recipient bronchus devascularization and then had subsequent poorer donor bronchus revascularization.

Results obtained with the interventional management of BCs suggest that palliation can be successfully achieved, but definitive cure is infrequent.¹² Treatment strategies include rigid bronchoscopy dilatation¹⁸, self-expanding metallic stents¹², bronchoscopic balloon dilatation²⁴, debridement with laser¹¹, and finally surgical options. Our experience with these techniques has shown that most patients require repeated procedures and some of them eventually resolve the BC. However, regarding stent placement, either silicone or metal, we have found many complications such as sudden obstruction or dislodgement, with patients presenting to the emergency department with acute respiratory failure. Contrary to our impression, Thistlethwaite and coworkers have reported successful results with silicone prosthesis, being able to remove and actually cure the BC after a mean 362.3 days in most cases.¹⁷ Along 20 years of lung transplantation, our institution has gained increasing experience with bronchoplastic procedures to treat BCs. It has been our policy

to perform surgical treatment for complex cases not amenable to endoscopic palliation, in recalcitrant cases despite optimal endoscopic measures and in cases of recurrent complications with the airway stent. In a previous report we have shown resolution of BC in all five cases and no mortality.⁶ In the present series, 10 patients underwent surgical treatment with endoscopic resolution in all cases. Previous series addressed this particular scenario and results were similarly favorable.²⁵ We strongly encourage this procedure whenever endoscopic treatment is not possible and reinforce that despite being a high-risk population, surgery can definitively resolve the BC with zero mortality and avoid more aggressive measures such as retransplantation.

Recent studies suggested a probably technical advantage in using the bronchial donor as short as possible, to minimize the ischemic territory. The first group of 26 showed a significant reduction in bronchial complications (2.1% (1 of 48) versus 8.2% (19 of 231)).²⁶ While in another group of complications fell from 18.1% to 2, 3%.²⁷

This technique should be tested.

CONCLUSION

Airway complications continue to be a challenging and prevalent complication after lung transplantation. Management options vary from close observation to complex surgical bronchoplastic procedures. The analysis of our population could depict important variables related to BC. More importantly, the bleeding factor seems to be potentially modifiable by the surgeon. Nevertheless, one should see our data with care, since this is a single-institution study and our findings have to be further evaluated in other centers.

Acknowledgements:

The authors thank Mr. Mathias Bressel for statistical analysis support.

REFERENCES

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065-74.
2. Veith FJ, Kamholz SL, Mollenkopf FP, Montefusco CM. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983; 35: 271-78.
3. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C. Airway complications after lung transplantation: A review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, 19: 381-7.
4. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplantation candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
5. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques – non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19:261-74.
6. Camargo JJ, Camargo SM, Machuca TN, Perin FA, Schio SM, Felicetti JC. Surgical maneuvers for the management of bronchial complications in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(6):1206-9.

7. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, 85(1):134-9.
8. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, Mitsudo S, Kamholz SL, Goldsmith J, et al. Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Aug;90(2):172-8.
9. Miller JD, DeHoyos A. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 246.
10. Couraud L, Buadet E, Nashef SA, Martigne C, Roques X, Velly JF, et al. Lung transplantation with bronchial revascularization. Surgical anatomy, operative technique and early results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992; 6:490-495.
11. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:79-93.
12. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M. Impact of anastomotic complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007, 84: 401-9.

13. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1424-33.
14. Giudicelli R, Thomas P, Massard G, Reynaud M, Fuentes P, Noirclerc M. Tracheobronchial healing after lung and heart-lung transplantation. A critical review of 64 anastomosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7:453-6.
15. Ruttman E, Ulmer H, Marchese M, Dunst K, Geltner C, Margreiter R. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005, 24: 275-81.
16. Herrera JM, Mcneil KD, Higgins RSD, Coulden RA, Flower CD, Nashef SAM. Airway complications after lung transplantation: Treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001, 71: 989-94.
17. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C, et al. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:1569-75.
18. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:1198-1205.

19. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN, Reid KR, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, et al. The safety of low-dose prednisone before and immediately after heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991;51:642-5.
20. Van De Wauwer C, Raemdomck DV, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W. Risk factors for airways complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 31: 703-10.
21. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped anastomosis in single-lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:149-54.
22. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest* 2002; 122:1185-91.
23. Takao M, Katayama Y, Onoda K, Tanabe H, Hiraiwa T, Mizutani T, et al. Significance of bronchial mucosal blood flow for the monitoring of acute rejection in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:956-67.
24. De Garcia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J, et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med* 2007; 101: 27-33.

25. Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, Haverich A, Borst HG. Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1476-80.
26. Berkel VB, Guthrie T, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, Meyers BF: Impact of Anastomotic Techniques on Airway Complications After Lung Transplant, *Ann Thorac Surg* 2011;92:316-321.
27. Sullivan EF, Gries C, Phelan P, Farjah F, Gilbert E, Keech JC, Wood DA, Raghu G, Mulligan MS: Reduction in Airway Complications After Lung Transplantation With Novel Anastomotic Technique. *Ann Thorac Surg* 2011;92:309-315.

FIGURES

Figure 1: Kaplan-Meier survival curve of patients with and without bronchial complications.

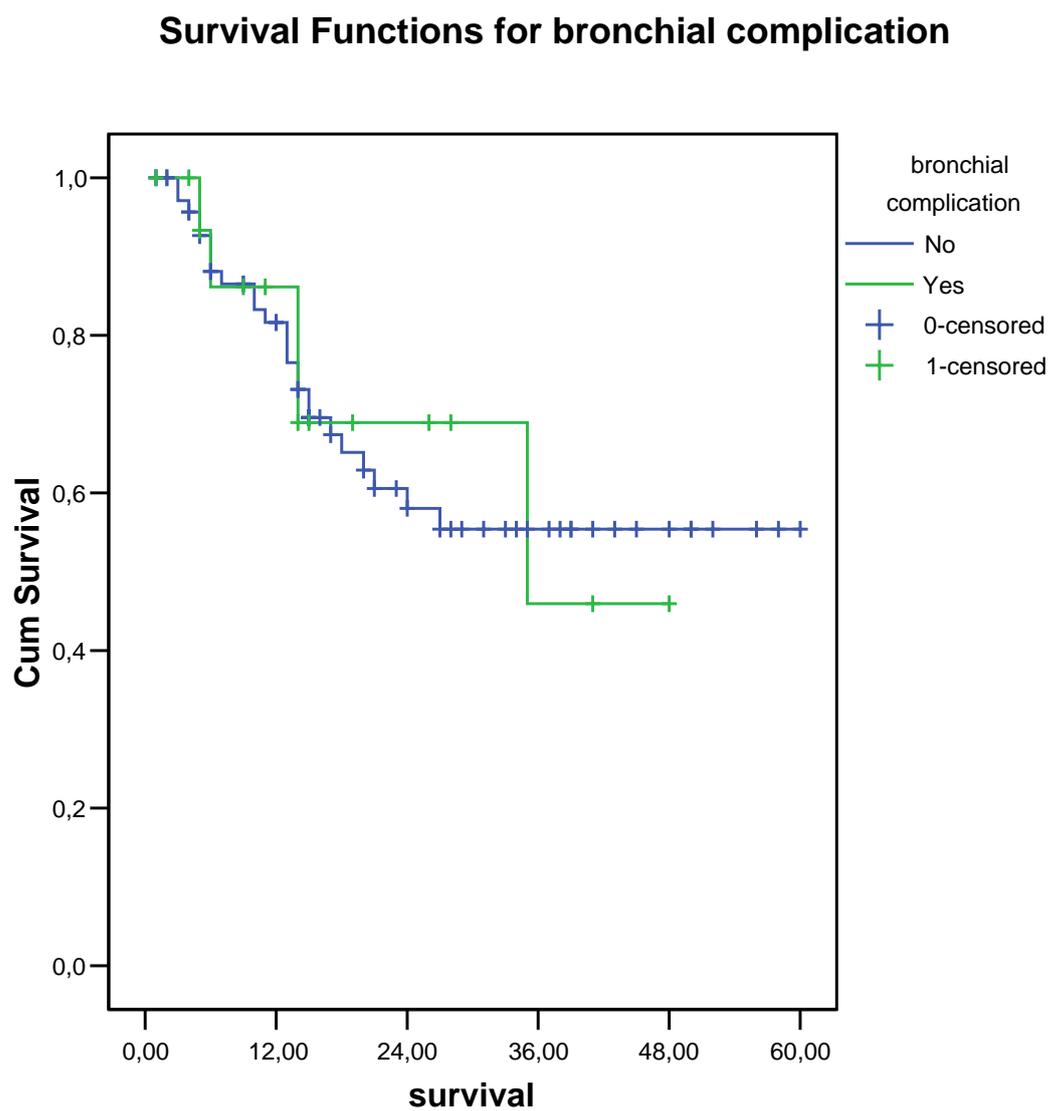


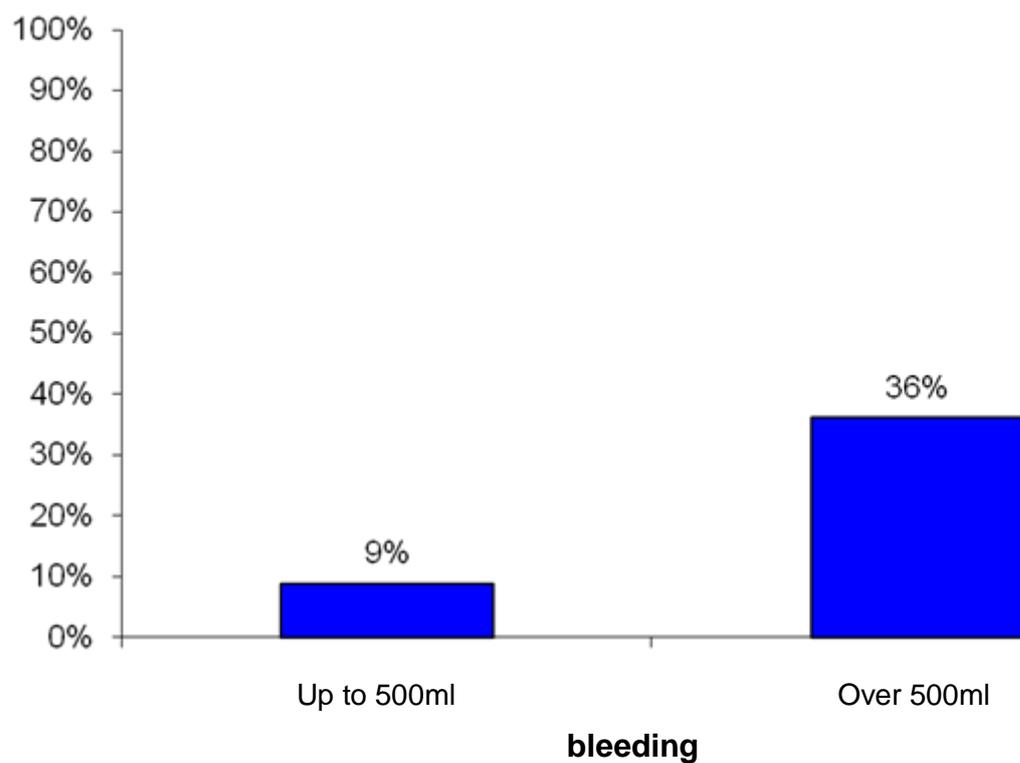
Figure 2: Incidence of bronchial complications according to intraoperative bleeding

Table 1 – Recipient and donor variables:

Recipient Variables	No bronchial complication (n=73)	Bronchial complication (n=17)	<i>p-value</i>
Age (years)	53.4 ± 11.7	55.3 ± 13	0.242
Gender (male)	41 (56.1%)	11 (64.7%)	0.521
Height (cm)	163.8 ± 9	164.5 ± 6.7	0.269
Weight (Kg)	62.6 ± 12.4	67.8 ± 12.6	0.561
<i>Indications</i>			0.096
Interstitial fibrosis	27 (36.9%)	8 (47%)	
COPD	33 (45.8%)	4 (23.5%)	
LAM	6 (8.2%)	1 (5.8%)	
Bronchiectasis	2 (2.7%)	0	
Cystic fibrosis	1 (1.3%)	2 (11.7%)	
Other	4 (5.4%)	2 (11.7%)	
FEV1 %	32.2 ± 19.5	43.9 ± 17.1	0.016
FVC %	49.6 ± 19	52.3 ± 18.5	0.419
DLCO Diffusion capacity	40.1 ± 31.1	24 ± 16	0.084
CMV status positive	66 (90.4%)	16 (94.1%)	0.751
PCO2 (mm Hg)	44.2 ± 13	39.2 ± 6.5	0.495
6 MWT(m)	338.3 ± 147.1	218.4 ± 139.8	0.813
Airway colonization	21 (28.7%)	8 (47%)	0.146
Coronary artery disease	11 (15%)	4 (23.5%)	0.458
Hypertension	11 (18.3%)	4 (23.5%)	0.312
Diabetes Mellitus	4 (5.4%)	2 (11.7%)	0.36
Collagen disease	2 (2.7%)	1 (5.8%)	0.415
sPAP cateter pressure	36.9 ± 11.8	33.7 ± 21	
sPAP echocardio pressure	45.5 ± 17.8	47 ± 20.1	0.925
Preoperative steroids	30 (41%)	7 (41.1%)	0.978
Steroid dose (mg/d)	20.8 ± 16.5	31.4 ± 21.9	0.198

Donor variables:

Variable	No bronchial complication (n=73)	Bronchial complication (n=17)	<i>p-value</i>
Age (years)	33.7 ± 13.5	32.8 ± 12.9	0.814
PaO2/FiO2	385.7 ± 88	379.2 ± 83.9	0.797
<i>Cause of death</i>			0.767
Brain trauma	32 (53.3%)	26 (50%)	
Stroke	26 (43.3%)	24 (46.1%)	
Days of intubation	2.6 ± 2.3	2.6 ± 2.5	0.701
Abnormal chest X-ray	16 (21.9%)	2 (11.7%)	0.317
Positive donor swab	27 (36.9%)	5 (29.4%)	0.557

Legends: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAM, lymphangioliomyomatosis; FEV1, forced expiratory volume in first second measured as % of predicted; FVC, forced vital capacity as % of predicted; CMV, preoperative IgG serology for cytomegalovirus; 6 MWT, six-minute walk test.

Table 2 – Intra and postoperative variables:

Variable	No bronchial Complication (n=73)	Bronchial complication (n=17)	<i>p-value</i>
Double-lung	5 (6.8%)	3 (17.6%)	0.64
Ischemic time (min)	189.4 ± 77	226 ± 64.7	0.118
Telescoping anastomosis	6 (8.2%)	1 (5.8%)	0.87
CPB	7 (9.5%)	3 (17.6%)	0.766
Time of CPB (min)	89.8 ± 17	88 ± 2.8	0.693
Initial sPAP (mmHg)	36.6 ± 13	40.1 ± 18.3	0.452
Final sPAP (mmHg)	26.1 ± 7.2	26.9 ± 9.4	0.769
Anesthetic time	298.1 ± 69.6	338.8 ± 75.5	0.129
Intraoperative bleeding	599.7 ± 524.8	1120.7 ± 871	0.013
Red blood cells (number packs)	0.6	1.3	
Fluid balance (crystalloid, ml)	331.8 ± 756.9	254.3 ± 647	0.250
Fluid balance (colloid, ml)	-103 ± 363.3	-313.2 ± 742.8	0.037
Primary graft dysfunction	35 (47.9%)	12 (70.5%)	0.24
sPAP (PO12h, mmHg)	24.5 ± 9.8	24.7 ± 5.1	0.926
sPAP (PO24h, mmHg)	25.1 ± 10	24.4 ± 6.9	0.711
sPAP (PO48h, mmHg)	28 ± 11.2	23.1 ± 6.7	0.14
PcwP (PO0h, mmHg)	9.4 ± 4.8	8.7 ± 4.3	0.317
PcwP (PO12h, mmHg)	8.8 ± 3.9	8.9 ± 4.1	0.86
PcwP (PO24h, mmHg)	9.1 ± 4.3	8.4 ± 4.6	0.524
PcwP (PO48h, mmHg)	10.1 ± 4.5	9.5 ± 3.8	0.655
CVP (PO0h, cm H2O)	6.3 ± 3.8	4.3 ± 3.7	0.137
CVP (PO12h, cm H2O)	5.8 ± 3.9	7.3 ± 5.5	0.355
CVP (PO24h, cm H2O)	6 ± 3.8	6.1 ± 6.8	0.839
CVP (PO48h, cm H2O)	6.9 ± 3.8	7.1 ± 4.2	0.857
Hours of vasopressors	41.5 ± 61	52.3 ± 35.4	0.041
Hours of intubation	49.5 ± 97.2	73.6 ± 152.1	0.824
Hours of FiO ₂ >40%	16.4 ± 47.5	10.5 ± 21.4	0.454
Hours of PEEP>10	1.4 ± 11.7	1.3 ± 5.5	0.671
Reintubation	6 (8.2%)	3 (17.6%)	0.525
Days of ICU stay	11.9 ± 13.1	13.9 ± 13	0.618
Postoperative infection	46 (63%)	12 (70.5%)	0.536
Acute renal failure (dialysis)	6 (8.2%)	0	0.056
Acute renal failure (non dialysis)	8 (10.9%)	3 (17.6%)	0.471
Acute coronary syndrome	2 (2.7%)	2 (11.7%)	
Atrial fibrillation	5 (6.8%)	2 (11.7%)	0.974
Hyperinflation	4 (5.4%)	0	0.265
Reoperation	5 (6.8%)	4 (23.5%)	0.243
Acute rejection 1 st month	50 (68.4%)	11 (64.7%)	0.803
Immunosuppression Aza	67 (91.7%)	16 (94.1%)	0.559
Immunosuppression Csa	64 (87.6%)	17 (100%)	0.072
Days of hospital stay	26.9 ± 16.4	29.8 ± 23.5	0.042
1-year survival	60 (82.1%)	14 (82.3%)	0.563

Legends: CPB, cardiopulmonary bypass; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; PO, postoperative; PcwP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure; ICU, intensive care unit; AZA, azathioprine; Csa, cyclosporine; NT, not tested.

Table 3 – Multivariate analysis of potential predictive factors for bronchial complications in lung transplantation

Variable	<i>p-value</i>	OR	95% CI
FEV1% (cada 1% aumenta)	0.04	1.038	1.002 – 1.076
FEV1 > 30%	0.018	5.666	1.349 – 23.790
Intraoperative bleeding (each 1 ml increase)	0.007	1.001	1.000 – 1.002
Intraoperative bleeding > 500 ml	0.003	9.336	2.111 – 41.298
Fluid balance (colloid)	0.105	-	-
Hours of vasopressors	0.551	-	-
Days of hospital stay	0.034	1.043	1.003 – 1.085

Legends: FEV1, forced expiratory volume in the first second; OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

6 ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS E PADRÕES DE TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS EM TRANSPLANTE PULMONAR

Trabalho desenvolvido no Hospital Dom Vicente Scherer – Santa Casa de Porto Alegre

Artigo Original

Categoria: Transplante Cardiorácico

Nro. de palavras: 3367

Palavras-chave: anastomose, complicações brônquicas, transplante de pulmão, complicações de cirurgia

RESUMO

Objetivo: No início da experiência clínica, as complicações brônquicas foram consideradas o fator limitante para o progresso do transplante pulmonar. Após inúmeros avanços, a sua incidência diminuiu muito. Entretanto, complicações brônquicas ainda implicam em considerável morbidade, as opções terapêuticas são geralmente paliativas e a resolução completa consiste em uma tarefa difícil. O objetivo do presente estudo é detectar fatores relacionados com complicações brônquicas e avaliar os padrões de tratamento empregados.

Métodos: Análise retrospectiva de 90 pacientes submetidos a transplante pulmonar com doador cadavérico, em nossa Instituição, entre janeiro de 2004 e fevereiro de 2009. Foram coletados dados relativos ao doador, receptor, intra e pós-operatório.

Resultados: Do grupo de 90 pacientes, 17 (17,5%) complicações brônquicas foram observadas. Foram elas: 10 estenoses brônquicas, 5 broncomaláceas e duas deiscências. Dez pacientes foram submetidos à correção cirúrgica, enquanto que em sete pacientes se realizou manejo por broncoscopia intervencionista ou observação. A análise univariada destacou as seguintes variáveis como significativas: VEF1% ($p=0,016$), sangramento intraoperatório > 500 ml ($p=0,003$), balanço hídrico colóide pós-operatório ($p=0,037$), tempo de necessidade de droga vasoativa ($p=0,041$) e tempo de internação hospitalar ($p=0,042$). Na análise multivariada, apenas o VEF1% ($p=0,04$), sangramento intraoperatório > 500 ml ($p<0,003$) e tempo de internação ($p=0,034$) permaneceram como variáveis significativas.

Conclusão: Sangramento intraoperatório pode estar relacionado a complicações brônquicas pós-transplante. Uma vez que essa variável é potencialmente controlável pelo cirurgião, grande cuidado deve ser dedicado para esse quesito.

INTRODUÇÃO

Após a experiência inicial, parecia claro que as complicações brônquicas (CBs) representariam uma importante barreira para o transplante pulmonar. Após o procedimento inicial de Hardy em 1963, 14 anos se seguiram de insucessos, com 75% deles atribuídos a

CBs.^{1,2} Grandes avanços em preservação pulmonar, técnica cirúrgica e manejo pós-operatório melhoraram substancialmente os resultados e reduziram a incidência de CBs para 10-18%.³ Entretanto, atualmente, essa situação ainda é frequente e implica em morbidade e mortalidade consideráveis. Equipes de transplante pulmonar frequentemente precisam encarar esse problema e, infelizmente, as alternativas terapêuticas estão distantes do ideal.

Mais importante do que focar no tratamento, estudos avaliando fatores preditivos são cruciais, uma vez que podem definir potenciais fatores de risco e guiar o emprego de estratégias preventivas. O objetivo desse estudo foi determinar a prevalência de CBs em nossa Instituição, avaliar possíveis fatores de risco e analisar as formas de tratamento empregadas.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo e observacional baseado na revisão de prontuários médicos de pacientes submetidos a transplante pulmonar em nossa Instituição, entre janeiro de 2004 e fevereiro de 2009. No período de estudo, 132 transplantes pulmonares foram realizados, sendo 108 unilaterais e 10 bilaterais com doador cadavérico e 14 transplantes bilaterais com doadores vivos. Devido a enorme heterogeneidade tanto do doador quanto do receptor, pacientes desse último grupo foram excluídos da análise. Ainda, 6 pacientes com dados incompletos e 22 pacientes que morreram antes do primeiro mês pós-operatório também foram excluídos. Dos 90 pacientes remanescentes, as indicações de transplante foram: DPOC em 38 casos, fibrose intersticial em 38 casos, linfangioliomomatose em 7 casos, fibrose cística em 3 casos, bronquiectasias em 2 casos, histiocitose de células de Langerhans e síndrome de Swyer-James-McLeod em 1 caso cada.

Variáveis pré-operatórias do receptor, características do doador, dados de transplante e do pós-transplante foram coletados. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa Instituição sob o protocolo 3010-09.

Os critérios de inclusão de lista de transplante foram os mesmos seguidos pela International Society for Heart and Lung Transplantation.⁴ A seleção do doador foi baseada

em critérios convencionais previamente publicados.⁵ Todos os doadores receberam 2 g de Metilprednisolona intravenosa e 500 mg de Prostaciclina através da artéria pulmonar antes da perfusão. A perfusão foi feita pelas vias anterógrada e retrógrada, com solução de Dextrano com baixa concentração de potássio. (Perfadex)

Antibioticoprofilaxia foi empregada de acordo com dados de colonização de via aérea pré-transplante, ou de forma empírica com Piperacilina-tazobactam e Vancomicina quando esse dado era negativo. A via de acesso em todos os casos foi a toracotomia póstero-lateral, a qual foi sequencial nos transplantes bilaterais.

Ao longo de toda a série, a preferência foi pela anastomose brônquica término-terminal. O brônquio do doador foi dissecado com o cuidado de manter o tecido peribrônquico viável, sendo então seccionado no último anel antes da carina interlobar. Ainda, uma porção de pericárdio do doador foi preparada de forma a ser interposta entre a anastomose brônquica e a anastomose da artéria pulmonar. O mesmo cuidado foi dedicado à dissecação do brônquio do receptor. Antes do implante, um ponto de reparo foi dado na porção superior do brônquio do receptor com o objetivo de elevá-lo, facilitando dessa forma a confecção da anastomose. Dois pontos de polidioxanone (PDS 4-0) foram utilizados para reparar os pontos cardinais da anastomose, na transição da camada membranosa para a cartilaginosa. Um desses fios foi então utilizado para realizar a anastomose da camada membranosa com sutura contínua. A anastomose da camada cartilaginosa foi confeccionada com pontos simples em figura de 8, também com polidioxanone. As anastomoses vasculares foram então realizadas com a técnica término-terminal com fios de polipropileno 5-0 e 6-0 para a veia e a artéria respectivamente. Sempre que se observou desproporção muito acentuada entre o brônquio do receptor e do doador, a técnica de anastomose em telescopagem foi empregada.

Circulação extracorpórea foi utilizada apenas seletivamente em casos de hipertensão pulmonar muito acentuada ou em casos em que o pulmão remanescente não foi capaz de manter uma oxigenação adequada em ventilação monopulmonar. O nosso regime de imunossupressão já foi previamente descrito.⁶

O seguimento broncoscópico foi realizado no pós-operatório imediato, no sétimo dia pós-transplante e a cada 3 meses no primeiro ano, passando para 6 meses no segundo e 12 meses do terceiro ano em diante. Ainda, o exame endoscópico foi realizado sempre que

o paciente apresentou piora funcional com suspeita de rejeição aguda ou complicação brônquica.

Para o presente estudo, definimos como CB o achado de deiscência, estenose anastomótica ou pós-anastomótica ou ainda a presença de malácia na avaliação broncoscópica pós-transplante.

Manejo Endoscópico

Praticamente todas as CBs foram tratadas inicialmente pela via endoscópica. As técnicas disponíveis foram dilatação por broncoscopia rígida, dilatação pneumática por balão, uso de próteses de silicone (tipo Dumon) ou próteses auto-expansíveis metálicas (tipo Ultraflex). Nos casos em que houve falha ou complicação do tratamento endoscópico, foi empregado o tratamento cirúrgico.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico foi uma opção de resgate do enxerto para aqueles casos de CB complexa e recidivante. A nossa experiência inicial e a técnica cirúrgica empregada já foram inicialmente descritas em outro artigo.⁶

Análise estatística foi realizada com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12.0, Chicago, IL). A sobrevida foi calculada de acordo com o método de Kaplan-Meier. Diferenças na sobrevida foram avaliadas pelo teste de log-rank. O impacto de variáveis categóricas sobre CBs foi avaliado pelo teste chi-quadrado, enquanto que variáveis contínuas foram estudadas pelo teste t Student. Análise multivariada pelo método de risco proporcional de Cox foi utilizada para testar o impacto de diferentes variáveis sobre CBs. Significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dezessete pacientes apresentaram CBs. Nesse grupo, 11 eram do sexo masculino e a média de idade foi de 53,4 anos, variando entre 24 e 69 anos.

Entre as variáveis pré-operatórias (tabela 1), somente o VEF1 (%) apresentou correlação significativa com o desenvolvimento de CBs, sendo que quanto maior o VEF1 (%), maior foi o risco de complicação ($p=0,016$). Pacientes sem CB tiveram um teste de caminhada de 6 minutos melhor, apesar de os valores não atingirem significância estatística (338 vs. 218 m, $p=0,813$). Com relação à indicação, quase metade dos pacientes com CB tinham fibrose intersticial pulmonar (47%), com 23% de pacientes com DPOC e 5,8% com fibrose cística. Entretanto, essa diferença também não foi estatisticamente significativa ($p=0,096$). O uso pré-operatório de corticosteróides foi semelhante nos dois grupos (41% vs 41%, $p=0,978$), assim como a sua dose média diária (20,8 vs. 31,4 mg, $p=0,198$).

Não houve diferença significativa com relação aos dados do doador entre os pacientes com e sem CBs (Tabela 2). Pacientes submetidos a transplante bilateral representaram 18% do grupo com CBs, enquanto que no grupo sem CBs esse percentual foi de 7% (não significativo, $p=0,64$). O tempo de isquemia foi mais prolongado nos pacientes com CBs (226 vs. 189 minutos, $p=0,118$). A técnica da anastomose foi similar nos dois grupos, com a maioria delas realizada pela técnica boca-a-boca e um pequeno número de casos de telescopagem (BC 6% vs. sem BC 8%, $p=0,87$). O uso de circulação extracorpórea foi maior no grupo com CBs (18% vs. 9%, $p=0,766$) assim como o tempo anestésico médio foi 40 minutos mais longo nesses pacientes (338 vs. 298 minutos, $p=0,129$). Houve uma diferença significativa no volume de sangramento intraoperatório, com maior volume presente nos pacientes com CBs (1120 vs. 599 ml, $p=0,013$). Além disso, o balanço hídrico colóide no pós-transplante imediato também foi significativamente mais negativo nesse grupo (-313 vs. -103 ml, $p=0,037$). A incidência de disfunção primária do enxerto foi maior no grupo com CBs, mas a diferença não foi significativa (70% vs. 48%, $p=0,24$). Com relação a variáveis de terapia intensiva, pacientes com CBs apresentaram maior necessidade de vasopressores (52 vs. 41 horas, $p=0,041$), maior tempo de intubação (73 vs. 49 horas, $p=0,824$), maior taxa de reintubação (18% vs. 8%, $p=0,525$) e tempo de internação na UTI mais longo (13,9 vs. 11,9 dias, $p=0,618$). Necessidade de reintervenção precoce, principalmente por hemotórax, foi maior no grupo com CBs, mas não de forma significativa (23% vs. 7%, $p=0,243$). A incidência de rejeição aguda no primeiro mês foi similar nos dois grupos (65% CB vs. sem CB 68%, $p=0,803$). O tempo de internação hospitalar foi ligeiramente maior no grupo com CBs (29,8 vs. 26,9 dias,

$p=0,042$), entretanto a sobrevida global no primeiro ano foi igual para os dois grupos (82%).

A análise multivariada destacou o VEF1% maior como fator preditivo independente de CB. (Tabela 3) Através de uma curva ROC, o ponto de corte foi estabelecido em 30% ($p=0,018$, OR 5,66, intervalo de confiança de 95% 1,39 – 23,79 para VEF1%>30%). Além do VEF1%, sangramento intraoperatório elevado também se mostrou como fator preditivo independente, com o ponto de corte estabelecido em 500 ml através de uma curva ROC ($p=0,003$, OR 9,33, IC 95% 2,11 – 41,29 para sangramento intraoperatório > 500 ml). A última variável independente foi o tempo de internação hospitalar ($p=0,034$, OR 1,043 para cada dia, IC 95% 1,003 – 1,085).

Padrões de Tratamento

Grupo não cirúrgico

Houve 7 pacientes que foram tratados por via endoscópica ou apenas com medidas conservadoras. A apresentação clínica foi de piora da função respiratória, com dispnéia e retenção de secreções em 5 casos. Nos dois casos restantes, a CB foi diagnosticada através da broncoscopia de rotina para rastreamento de rejeição. As CBs observadas foram: uma deiscência parcial bloqueada no 45º pós-transplante, a qual foi manejada de forma conservadora, mas evoluiu para fístula broncoarterial com hemoptise maciça seguida de óbito; três casos de broncomalácia com apresentação tardia no pós-transplante (média de 320 dias) e que melhoraram após um período de cuidadosa observação; dois casos de estenose pós-anastomótica, um deles do brônquio intermediário que resolveu após repetidas dilatações por broncoscopia rígida e uma estenose do brônquio lobar inferior direito que resolveu após dilatações com balão pneumático; e no caso final, o paciente apresentou uma estenose do brônquio principal direito que resolveu após repetidas dilatações por broncoscopia rígida.

Grupo cirúrgico

Dos 17 pacientes com CB, 10 deles foram tratados através de reparo cirúrgico. A idade média desse grupo foi de 56 anos, com 6 pacientes do sexo masculino. A fibrose intersticial pulmonar predominou no grupo, (9 casos, 7 idiopáticas, 1 ocupacional e 1 por sarcoidose), com um caso restante de fibrose cística. Nove pacientes apresentaram sintomas, após uma média de 85 dias pós-transplante. O caso restante foi diagnosticado pela broncoscopia de rotina no 3º mês pós-transplante. Em nove casos o transplante foi unilateral, à esquerda em sete deles. As CBs desse grupo foram: seis estenoses anastomóticas, duas broncomalácias, uma deiscência anastomótica e uma estenose pós-anastomótica completa do brônquio intermediário. Oito casos foram inicialmente abordados por broncoscopia intervencionista. Entretanto, em todos eles a evolução foi marcada por obstrução recorrente da via aérea. Dois casos foram tratados diretamente com cirurgia: um deles pela impossibilidade de colocação de prótese em virtude da topografia da CB; e um caso de deiscência com risco iminente de fístula broncoarterial.

O seguimento, a curto prazo, mostrou resolução endoscópica e clínica completa em todos os casos operados.

DISCUSSÃO

Diferentes estratégias para prevenir CBs já foram previamente estudadas. O sucesso da revascularização brônquica indireta através de um retalho pediculado de omento ou de retalho muscular contendo a artéria intercostal foram mostrados experimentalmente.^{7,8} Entretanto, esses resultados não se transportaram para a prática clínica e essas opções foram abandonadas.⁹ Nos anos 90, a revascularização brônquica direta pela reanastomose microcirúrgica com a artéria torácica interna foi estudada.¹⁰ Entretanto, em virtude de sua complexidade técnica e pela necessidade de circulação extracorpórea, essa manobra raramente é utilizada.

Após grandes avanços na técnica cirúrgica, preservação do enxerto, seleção do receptor e manejo pós-operatório, a incidência de CBs foi drasticamente reduzida para taxas próximas de 15%, entre 7% e 18%, de acordo com a maioria dos centros.¹¹

Entretanto, nos últimos 15 anos, não se observou maiores avanços com relação a esses números. Como destacado por Murthy e colaboradores, esse cenário será difícil de mudar, uma vez que o brônquio do doador não é revascularizado diretamente e depende exclusivamente da perfusão por colaterais de baixa pressão da vasculatura pulmonar.¹² Como as CBs estão relacionadas à morbimortalidade considerável, e o tratamento definitivo é difícil de alcançar, estudos recentes têm avaliado de maneira específica os fatores de risco com o objetivo de traçar estratégias preventivas.

Date e colaboradores, em análise de 348 anastomoses em risco, obtiveram CBs que demandaram intervenção em 2,8% dos pacientes.¹³ Pacientes submetidos a transplante unilateral apresentaram significativamente maior número de complicações e esse fato foi atribuído a maiores taxas de disfunção primária do enxerto, em pacientes com fibrose e hipertensão pulmonar primária, um subgrupo de pacientes que geralmente recebe apenas um enxerto. Corroborando o possível papel da disfunção primária do enxerto, pacientes com CBs também tiveram necessidade de períodos mais longos de ventilação mecânica.

No estudo de Giudicelli e colaboradores, o maior período de ventilação mecânica também esteve associado ao desenvolvimento de CBs.¹⁴ Ainda, uma correlação significativa foi encontrada entre tempo em ventilação mecânica e tempo de isquemia, possivelmente indicando maior necessidade de ventilação mecânica em pacientes com maior tempo transcorrido até a reperfusão do órgão. Na análise de Alvarez et al., com 6,8% de CBs, o tempo de ventilação mecânica foi novamente um fator de risco significativo.³

Estudando diretamente a influência do edema de reperfusão (diagnosticado e graduado exclusivamente através de achados de fibrobroncoscopia) sobre a cicatrização brônquica, Ruthmann e colaboradores obtiveram maiores taxas de CBs com necessidade de intervenção em pacientes com edema de reperfusão acentuado (grande quantidade de fluido seroso intrabrônquico, sem melhora após aspiração com broncoscópio)¹⁵. Esse grupo de pacientes também requereu maior tempo de ventilação mecânica e necessidade de níveis de PEEP maiores. Em nossos pacientes, não houve correlação entre CBs e o tipo de procedimento (unilateral vs. bilateral), entretanto, a incidência de disfunção primária do enxerto foi maior no grupo com complicações, (70% vs 47%), apesar da diferença não atingir significância estatística. Nós acreditamos que a disfunção primária do enxerto pode predispor a uma anastomose com maior grau de sofrimento isquêmico e, caso mais pacientes tivessem sido incluídos no estudo, a análise estatística provavelmente apontaria

esse quesito como significativo. Ainda, o período em ventilação mecânica também foi maior naqueles pacientes com CBs (média 73 ± 152 vs 49 ± 97 horas), mas novamente sem atingir significância na análise multivariada.

Dentre os agressores infecciosos sobre a anastomose, o *Aspergillus* parece ser o mais importante. No estudo de Herrera et al., com 24,4% de CBs, a incidência de infecção por esse agente foi marcadamente maior no grupo com CBs (53% vs 14%).¹⁶ Além disso, a análise de Thistlethwaite e colaboradores também destacou *Pseudomonas aeruginosa* e *Actinomyces* como agentes infecciosos significativamente relacionados a CBs.¹⁷ No relato de Moreno e colaboradores, com 12,7% de CBs, a colonização da via aérea por *Aspergillus* ou bactérias Gram negativas esteve significativamente correlacionada com CBs.¹⁸ A definição se esses germes causariam mais inflamação na via aérea e então maior atividade cicatricial, ou se estariam meramente relacionados a colonização de uma via aérea com complicação ainda não foi possível frente aos dados disponíveis. Em nosso estudo, a presença de colonização do doador e do receptor não apresentou correlação com CBs. Ainda, a incidência de complicações infecciosas pós-transplante (respiratórias na grande maioria) foi similar entre os dois grupos (com e sem CBs).

Rejeição aguda nos primeiros meses pós-transplante corresponde a outra variável associada a CBs em estudos prévios.^{15,17} Teoricamente, essa situação aumentaria a resistência vascular pulmonar e então diminuiria a perfusão brônquica colateral. Entretanto, em nosso estudo e em outros, esse achado não foi significativo.^{3,13,16} Temido no passado, o impacto negativo do uso de corticosteróides sobre a cicatrização brônquica não se mostrou verdadeiro e atualmente o seu efeito benéfico se destaca através da potencial prevenção de rejeição aguda e injúria de reperfusão.¹⁹ Esse achado é corroborado pelo nosso trabalho, uma vez que nem o uso de corticosteróides e nem a sua dose diária apresentaram correlação com o desenvolvimento de CBs.

Outra questão previamente debatida é a técnica ideal de anastomose. Inicialmente descrita por Veith, a anastomose por “telescopagem” foi por muito tempo a técnica de escolha. Pensava-se que o coto brônquico interno serviria de molde para uma cicatrização adequada do brônquico externo. Entretanto, estudos subsequentes provaram que a anastomose boca-a-boca é superior em termos de cicatrização e índice de CBs. No estudo de Murthy e colaboradores, a anastomose por “telescopagem” foi um marcador independente de CB.¹² De forma similar, no relato de Van De Wauwer e colaboradores, a

técnica por “telescopagem” teve 41,1% de CBs, contra apenas 15,7% para o grupo com anastomose boca-a-boca.²⁰ Estenose acentuada foi mais frequente em casos de “telescopagem” no estudo de Garfein et al. (34% vs 5%), e esse autor ainda encontrou uma tendência de sobrevida maior em casos de anastomose boca-a-boca.²¹ Portanto, a maioria dos grupos transplantadores utiliza de forma rotineira a anastomose boca-a-boca, com a anastomose por “telescopagem” reservada para casos em que exista uma acentuada desproporção entre o tamanho do brônquio do doador e do receptor.^{12,13,20,21} Além disso, foi comprovado que esse tipo de anastomose predispõe ao aprisionamento de patógenos entre as duas paredes brônquicas.²²

O pulmão é o único órgão sólido que não tem sua circulação sistêmica prontamente restabelecida. Esse cenário predispõe à isquemia brônquica e subsequentemente à temida CB. Após o implante convencional, a revascularização indireta do brônquio do doador pode levar de 2 a 4 semanas.¹¹ Até esse período, a vascularização brônquica depende unicamente do sistema de colaterais de baixa pressão da circulação pulmonar.²³ Portanto, esse é o período potencialmente mais vulnerável para a árvore brônquica do doador. No nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a não somente destaca, mas também a avaliar, o sangramento intraoperatório como potencial fator de risco para CB. Em nossa análise, pacientes com CBs apresentaram sangramento médio de 1120 ml, enquanto que pacientes sem CB apresentaram apenas 599 ml de sangramento médio intraoperatório. Através de uma curva ROC, nós pudemos estabelecer 500 ml como ponto de corte para essa variável, sendo que a análise multivariada mostrou um OR de 9,336. Acreditamos que esse quesito está intimamente relacionado ao estado hemodinâmico do paciente no período intra e pós-operatório imediato. Uma vez que o impacto da avaliação contínua da pressão arterial sistêmica e da pressão na artéria pulmonar seriam difíceis de estudar, é possível inferir que o sangramento intraoperatório aumentado tenha colaborado para maiores períodos de hipotensão e, conseqüentemente, de pior perfusão do brônquio do doador. Ressalta-se que a perfusão brônquica por colaterais do sistema pulmonar estaria comprometida exatamente no seu momento mais crítico, quando não existe nenhum grau de neovascularização. Somando a este achado, o balanço líquido colóide pós-transplante também foi significativamente menor em pacientes com CBs (análise univariada, - 313 ml vs - 103 ml).

Outro fator de risco independente na nossa análise foi VEF1% maior. Novamente, através de uma curva ROC foi possível estabelecer o ponto de corte em 30%, sendo que pacientes com VEF1 > 30% apresentaram risco 5,6 vezes maior de desenvolver CB. Parece difícil de interpretar esse achado, entretanto, uma análise mais detalhada mostrou que 47% das CBs se desenvolveu em pacientes com fibrose intersticial pulmonar e nesse grupo 81,4% dos pacientes tinham VEF1 > 30%, ao contrário de pacientes com DPOC (com apenas 23,6% nessa faixa). Apesar de a indicação do transplante não ter atingido relevância estatística na nossa análise, esse achado claramente sugere uma predileção de CBs para pacientes com fibrose intersticial pulmonar. Na nossa impressão, esses pacientes exigem uma dissecação hilar mais difícil, com adenopatias mediastinais hipervasculares frequentes. Portanto, uma hemostasia adequada parece ser mais trabalhosa e difícil de se conseguir sem a utilização do eletrocautério. É possível que esses pacientes tenham apresentado um maior grau de desvascularização brônquica do receptor e, conseqüentemente, pior revascularização brônquica do doador.

Os resultados obtidos com o tratamento endoscópico intervencionista sugerem que a palição pode ser alcançada com sucesso, entretanto o tratamento definitivo raramente ocorre.¹² Estratégias terapêuticas incluem broncoscopia rígida com dilatação¹⁸, dilatação com balão pneumático²⁴, prótese metálica auto-expansível¹², debridamento com laser¹¹ e, finalmente, a correção cirúrgica. Nossa experiência com modalidades endoscópicas mostrou que os pacientes requerem repetidos procedimentos e que, alguns deles, eventualmente resolvem a sua CB. Entretanto, com relação ao uso de próteses, várias complicações ocorrem, entre elas obstrução abrupta por plug de secreção ou deslocamento da prótese, sendo que a apresentação dos pacientes ao serviço de emergência com quadro de insuficiência respiratória aguda não é infrequente. Ao contrário de nossa impressão, Thistlethwaite e colaboradores reportaram o uso bem sucedido de próteses de silicone, conseguindo remover e até mesmo curar a CB de muitos pacientes após uma média de 362,3 dias.¹⁷ Ao longo de 20 anos de dedicação ao transplante de pulmão, nossa Instituição ganhou grande experiência com a realização de reconstruções brônquicas pela via aberta para o tratamento de CBs. Nossa política frente a esse problema tem sido realizar a correção cirúrgica para casos complexos não passíveis de tratamento endoscópico, em casos de complicação recorrente apesar de tratamento endoscópico otimizado, e ainda em casos de complicação persistente da prótese. Em um relato prévio, nós mostramos uma

série de 5 casos de CB pós-transplante submetidos a broncoplastia com resolução de 100% e nenhum óbito hospitalar.⁶ No presente estudo, 10 pacientes foram submetidos à cirurgia com resolução endoscópica em todos eles. Séries prévias também abordaram esse assunto.²⁵ Nós encorajamos fortemente esse tipo de procedimento, sempre que o manejo endoscópico não for possível, e reforçamos que, apesar de abordar uma população de risco, a cirurgia pode promover a resolução completa da CB, com mortalidade nula associada, e evitar medidas mais agressivas, como por exemplo o retransplante.

Estudos recentes e simultâneos mostraram provável vantagem técnica da anastomose junto à carina interlobar visando iminizar o território isquêmico, com redução das complicações brônquicas reduzindo de 8,2% (19 em 231) para 2,1% (1 em 48 pacientes)²⁶ enquanto que no outro grupo as complicações baixaram de 18,1 para 2,3%.²⁷ Esta técnica deverá ser testada.

CONCLUSÃO

Complicações da via aérea continuam sendo desafiadoras e prevalentes após transplante pulmonar. Opções terapêuticas variam desde observação cuidadosa até procedimentos cirúrgicos complexos com reconstrução brônquica. A análise da nossa população evidenciou o impacto de importantes variáveis sobre a ocorrência de CBs. Mais importante do que isso, o destaque do sangramento intraoperatório como fator de risco independente reforça a necessidade de cuidado do cirurgião, com um fator potencialmente controlável. Ainda, ressaltamos que nossos dados devem ser avaliados de maneira criteriosa, uma vez que se trata de um estudo uni-institucional e nossos achados devem ser validados por outros centros.

Agradecimentos:

Os autores agradecem a Mathias Bressel pelo suporte da análise estatística.

REFERENCIAS

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065-74.
2. Veith FJ, Kamholz SL, Mollenkopf FP, Montefusco CM. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983; 35: 271-78.
3. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C. Airway complications after lung transplantation: A review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, 19: 381-7.
4. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplantation candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
5. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques – non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009;19:261-74.

6. Camargo JJ, Camargo SM, Machuca TN, Perin FA, Schio SM, Felicetti JC. Surgical maneuvers for the management of bronchial complications in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(6):1206-9.
7. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, 85(1):134-9.
8. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, Mitsudo S, Kamholz SL, Goldsmith J, et al. Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Aug;90(2):172-8.
9. Miller JD, DeHoyos A. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 246.
10. Couraud L, Buadet E, Nashef SA, Martigne C, Roques X, Velly JF, et al. Lung transplantation with bronchial revascularization. Surgical anatomy, operative technique and early results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992; 6:490-495.
11. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:79-93.

12. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M. Impact of anastomotic complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2007, 84: 401-9.
13. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1424-33.
14. Giudicelli R, Thomas P, Massard G, Reynaud M, Fuentes P, Noirclerc M. Tracheobronchial healing after lung and heart-lung transplantation. A critical review of 64 anastomosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7:453-6.
15. Ruttman E, Ulmer H, Marchese M, Dunst K, Geltner C, Margreiter R. Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005, 24: 275-81.
16. Herrera JM, Mcneil KD, Higgins RSD, Coulden RA, Flower CD, Nashef SAM. Airway complications after lung transplantation: Treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2001, 71: 989-94.
17. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C, et al. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:1569-75.

18. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:1198-1205.
19. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN, Reid KR, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, et al. The safety of low-dose prednisone before and immediately after heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:642-5.
20. Van De Wauwer C, Raemdomck DV, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W. Risk factors for airways complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 31: 703-10.
21. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped anastomosis in single-lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:149-54.
22. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. *Chest* 2002; 122:1185-91.
23. Takao M, Katayama Y, Onoda K, Tanabe H, Hiraiwa T, Mizutani T, et al. Significance of bronchial mucosal blood flow for the monitoring of acute rejection in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:956-67.

24. De Garcia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J, et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med* 2007; 101: 27-33.
25. Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, Haverich A, Borst HG. Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1476-80.
26. Berkel VB, Guthrie T, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, Meyers BF: Impact of Anastomotic Techniques on Airway Complications After Lung Transplant, *Ann Thorac Surg* 2011;92:316-321.
27. Sullivan EF, Gries C, Phelan P, Farjah F, Gilbert E, Keech JC, Wood DA, Raghu G, Mulligan MS: Reduction in Airway Complications After Lung Transplantation With Novel Anastomotic Technique. *Ann Thorac Surg* 2011;92:309-315.

Figura 1: Sobrevida analisada na curva de Kaplan-Meier em pacientes com e sem complicações brônquicas

Sobrevida para complicação brônquica

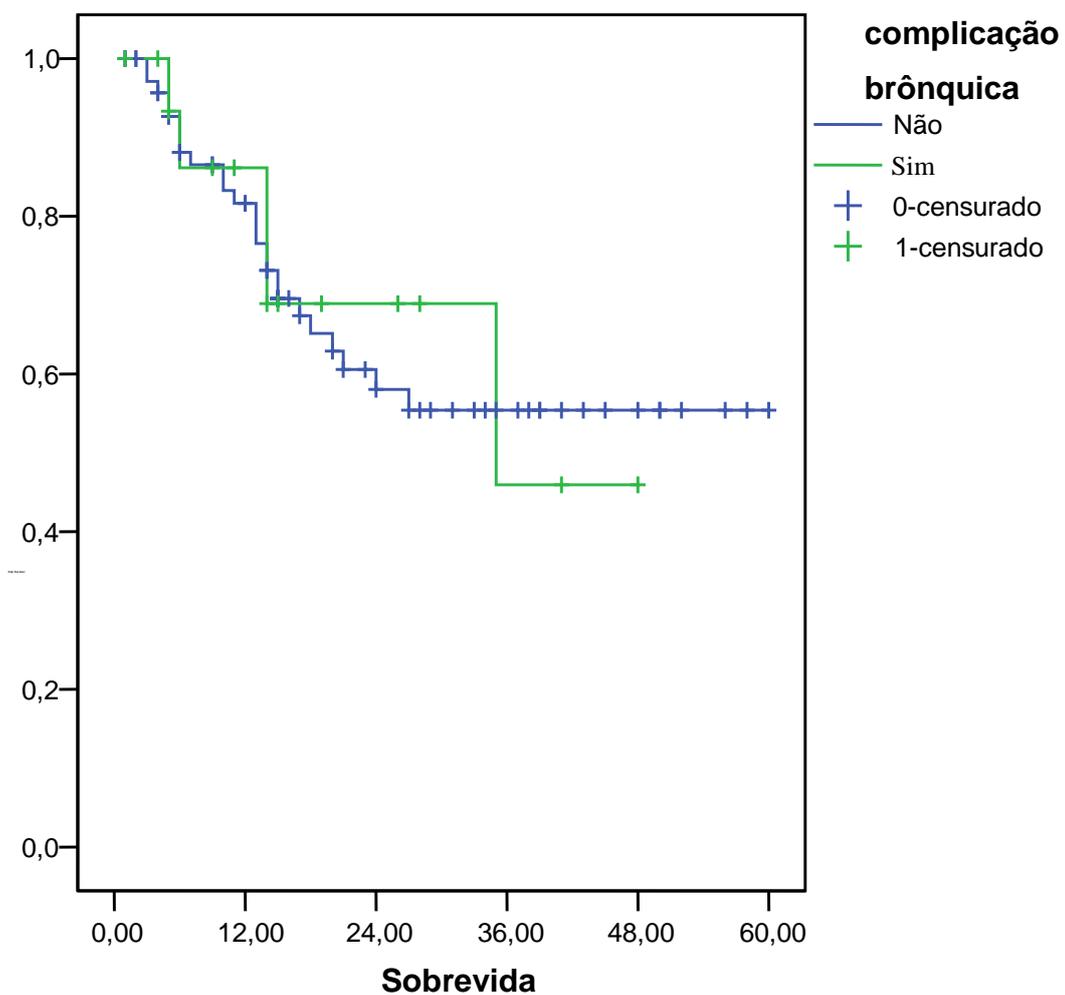
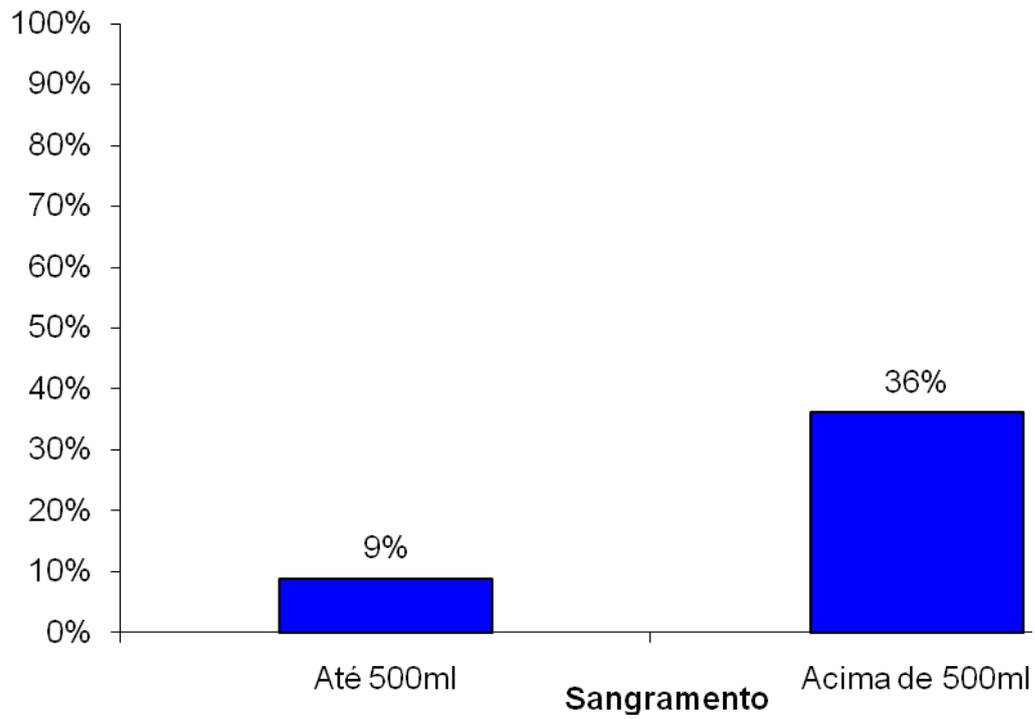


Figura 2: Incidência de Complicações Brônquicas de acordo com o Sangramento Intraoperatório



**Tabela 1 - Características dos pacientes:
Variáveis do Receptor**

Variável	SEM complicação brônquica (n=73)	COM complicação brônquica (n=17)	Valor do p
Idade (anos)	53,4 ± 11,7	55,3 ± 13	0,242
Sexo (masculino)	41 (56,1%)	11 (64,7%)	0,521
Altura (cm)	163,8 ± 9	164,5 ± 6,7	0,269
Peso (Kg)	62,6 ± 12,4	67,8 ± 12,6	0,561
<i>Indicações</i>			0,096
Fibrose pulmonar idiopática	27 (36,9%)	8 (47%)	
DPOC	33 (45,8%)	4 (23,5%)	
LAM	6 (8,2%)	1 (5,8%)	
Bronquiectasias	2 (2,7%)	0	
Fibrose Cística	1 (1,3%)	2 (11,7%)	
Outras	4 (5,4%)	2 (11,7%)	
VEF1 %	32,2 ± 19,5	43,9 ± 17,1	0,016
CVF %	49,6 ± 19	52,3 ± 18,5	0,419
Difusão	40,1 ± 31,1	24 ± 16	0,084
CMV sorologia (+)	66 (90,4%)	16 (94,1%)	0,751
PCO2 (mm Hg)	44,2 ± 13	39,2 ± 6,5	0,495
Teste dos 6 min, (metros)	338,3 ± 147,1	218,4 ± 139,8	0,813
Colonização da via aérea	21 (28,7%)	8 (47%)	0,146
Doença coronariana	11 (15%)	4 (23,5%)	0,458
Hipertensão Art, Sist,	11 (18,3%)	4 (23,5%)	0,312
Diabete Mérito	4 (5,4%)	2 (11,7%)	0,36
Doença do colágeno	2 (2,7%)	1 (5,8%)	0,415
PSAP pressão no cateter	36,9 ± 11,8	33,7 ± 21	
PSAP pressão na ecocardio	45,5 ± 17,8	47 ± 20,1	0,925
Corticóide pré-operatório	30 (41%)	7 (41,1%)	0,978
Dose de corticóide (mg/d)	20,8 ± 16,5	31,4 ± 21,9	0,198

Variáveis do doador:

Variável	SEM Complicação Brônquica (n=73)	COM Complicação Brônquica (n=17)	Valor do p
Idade (Anos)	33,7 ± 13,5	32,8 ± 12,9	0,814
PaO2/Fio2	385,7 ± 88	379,2 ± 83,9	0,797
<i>Cause da Morte</i>			0,767
Trauma de Crânio	32 (53,3%)	26 (50%)	
AVC	26 (43,3%)	24 (46,1%)	
Dias de intubação	2,6 ± 2,3	2,6 ± 2,5	0,701
Rx de tórax anormal	16 (21,9%)	2 (11,7%)	0,317
Germe na secreção brônquica	27 (36,9%)	5 (29,4%)	0,557

Legenda: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; LAM, linfangiomatose; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo medido como % do previsto; CVF, capacidade vital forçada como % do previsto; CMV, sorologia preoperatória para citomegalovírus; Teste dos 6 min., teste da caminhada dos seis minutos.

Tabela 2 - Variáveis peri-operatórias

Variável	Sem complicação brônquica (n=73)	Com complicação brônquica (n=17)	Valor do p
Transplante duplo	5 (6,8%)	3 (17,6%)	0,64
Tempo de isquemia (min)	189,4 ± 77	226 ± 64,7	0,118
Telescopagem	6 (8,2%)	1 (5,8%)	0,87
CPB	7 (9,5%)	3 (17,6%)	0,766
Tempo de CEC (min)	89,8 ± 17	88 ± 2,8	0,693
PSAP inicial (mmHg)	36,6 ± 13	40,1 ± 18,3	0,452
PSAP final (mmHg)	26,1 ± 7,2	26,9 ± 9,4	0,769
Tempo de anestesia	298,1 ± 69,6	338,8 ± 75,5	0,129
Sangramento intraoperatório	599,7 ± 524,8	1120,7 ± 871	0,013
Transfusão sanguínea (nº bolsas)	0,6	1,3	
Balanco hídrico (cristalóide -ml)	331,8 ± 756,9	254,3 ± 647	0,250
Balanco hídrico (colóide, ml)	-103 ± 363,3	-313,2 ± 742,8	0,037
Disfunção primária do enxerto	35 (47,9%)	12 (70,5%)	0,24
PSAP(PO12h, mmHg)	24,5 ± 9,8	24,7 ± 5,1	0,926
PSAP(PO24h, mmHg)	25,1 ± 10	24,4 ± 6,9	0,711
PSAP (PO48h, mmHg)	28 ± 11,2	23,1 ± 6,7	0,14
PcwP (PO0h, mmHg)	9,4 ± 4,8	8,7 ± 4,3	0,317
PcwP (PO12h, mmHg)	8,8 ± 3,9	8,9 ± 4,1	0,86
PcwP (PO24h, mmHg)	9,1 ± 4,3	8,4 ± 4,6	0,524
PcwP (PO48h, mmHg)	10,1 ± 4,5	9,5 ± 3,8	0,655
PVC (PO0h, cm H2O)	6,3 ± 3,8	4,3 ± 3,7	0,137
PVC (PO12h, cm H2O)	5,8 ± 3,9	7,3 ± 5,5	0,355
PVC (PO24h, cm H2O)	6 ± 3,8	6,1 ± 6,8	0,839
PVC (PO48h, cm H2O)	6,9 ± 3,8	7,1 ± 4,2	0,857
Horas sob vassopressores	41,5 ± 61	52,3 ± 35,4	0,041
Horas de intubação	49,5 ± 97,2	73,6 ± 152,1	0,824
Horas de FiO2>40%	16,4 ± 47,5	10,5 ± 21,4	0,454
Horas de PEEP>10	1,4 ± 11,7	1,3 ± 5,5	0,671
Reintubação	6 (8,2%)	3 (17,6%)	0,525
Dias de UTI	11,9 ± 13,1	13,9 ± 13	0,618
Infecção pós-operatória	46 (63%)	12 (70,5%)	0,536
Insuf. Renal aguda (diálise)	6 (8,2%)	0	0,056
Insuf. Renal aguda (sem diálise)	8 (10,9%)	3 (17,6%)	0,471
Síndrome coronariana aguda	2 (2,7%)	2 (11,7%)	
Fibrilação Atrial	5 (6,8%)	2 (11,7%)	0,974
Hiper-insuflação pulmão nativo	4 (5,4%)	0	0,265
Re-operação	5 (6,8%)	4 (23,5%)	0,243
Rejeição aguda no primeiro mês	50 (68,4%)	11 (64,7%)	0,803
Imunossupressão com Aza	67 (91,7%)	16 (94,1%)	0,559
Imunossupressão com Csa	64 (87,6%)	17 (100%)	0,072
Tempo de Internação hospitalar	26,9 ± 16,4	29,8 ± 23,5	0,042
Sobrevida em 1 ano	60 (82,1%)	14 (82,3%)	0,563

Legenda: CPB, circulação extra-corpórea; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; PO, pós-operatório; PcwP, pressão capilar pulmonar; PVC, pressão venosa central; ICU, unidade de terapia intensiva; AZA, azatioprina; Csa, ciclosporina; NT, não testado.

Tabela 3 - Análise multivariada de potenciais fatores preditivos de complicação brônquica em transplante de pulmão

Variável	Valor do p	RO	95% IC
VEF1% (cada 1% aumenta)	0,04	1,038	1,002 – 1,076
VEF1 > 30%	0,018	5,666	1,349 – 23,790
Sangramento intraoperatório (cada 1 ml aumenta)	0,007	1,001	1,000 – 1,002
Sangramento intraoperatório > 500 ml	0,003	9,336	2,111 – 41,298
Balção hídrico (colóide)	0,105	-	-
Horas sob vasopressor	0,551	-	-
Dias de internação hospitalar	0,034	1,043	1,003 – 1,085

Legenda: VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; RO, razão de ocorrência; CI, intervalo de confiança.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

- As complicações brônquicas ainda representam um obstáculo significativo ao sucesso do transplante de pulmão.
- As complicações brônquicas apresentam importante impacto na sobrevida, a longo prazo, em pacientes submetidos a transplante pulmonar.
- Seu tratamento é complexo e muitas vezes paliativo, com necessidade de repetidas intervenções.
- A etiologia de complicações brônquicas é multifatorial, variando, de serviço para serviço, a responsabilização da disfunção precoce do enxerto: do tempo de isquemia longo, da necessidade de ventilação mecânica prolongada, do tempo de internação em CTI, da ocorrência de rejeição aguda precoce, da concomitância de infecção, da identificação de fungos na via aérea e do tipo de transplante (se unilateral ou bilateral).
- Na nossa série, alcançou significância estatística, como elemento independente de valor preditivo de complicação, a necessidade de transfusão sanguínea > 500 ml.
- Houve nítida predominância destas complicações entre os pacientes transplantados por fibrose pulmonar.
- A identificação de fatores que estejam relacionados a este tipo de complicação teria importante aplicação clínica, no sentido de implementar medidas preventivas.
- A maioria das complicações brônquicas pode ser tratada, inicialmente, por via endoscópica, conservadoramente.
- Existem situações em que o tratamento cirúrgico é a única alternativa possível (deiscência precoce com risco ou iminência de sangramento, impossibilidade na colocação da prótese) e outras em que o tratamento cirúrgico é recomendado por representar uma solução definitiva:
 - Casos de maláceas extensas, nos quais não é possível remover a prótese;
 - Estenoses com granulações que tendem a obstruir as extremidades das próteses exigindo procedimentos de urgência para desobstrução da via aérea;
 - Pacientes permanentemente infectados por colonização bacteriana ou fúngica da própria prótese.

- O tratamento cirúrgico, com os cuidados técnicos recomendados é seguro e, em nossa opinião, mais fácil do que a maioria dos cirurgiões, que ainda não o utilizaram, fantasiam.
- A experiência de 14 casos (incluindo os 10 pacientes que fazem parte da publicação incluída nesta monografia), sem mortalidade cirúrgica, avaliza a segurança do tratamento cirúrgico, nesta população selecionada.