

# Transplante pulmonar

## Lung transplantation

José Eduardo Afonso Júnior<sup>1</sup>, Eduardo de Campos Werebe<sup>1</sup>, Rafael Medeiros Carraro<sup>1</sup>, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira<sup>1</sup>, Lucas Matos Fernandes<sup>1</sup>, Luis Gustavo Abdalla<sup>1</sup>, Marcos Naoyuki Samano<sup>1</sup>, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>1</sup>

### RESUMO

O transplante pulmonar é um tratamento mundialmente aceito para alguma pneumopatias avançadas, conferindo aos receptores maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Desde o primeiro transplante realizado com sucesso em 1983, mais de 40 mil transplantes foram feitos em todo mundo. Destes, cerca de 700 foram no Brasil. No entanto, a sobrevida do transplante é menor do que a desejada, com altos índices de mortalidade relacionados à disfunção primária do enxerto, infecções e disfunção crônica do enxerto, principalmente sob a forma da síndrome da bronquiolite obliterante. Novas tecnologias têm sido desenvolvidas para aprimoramento das diversas etapas do transplante pulmonar. Para aumentar a oferta de pulmões, o condicionamento pulmonar *ex vivo* vem sendo utilizado em alguns países, inclusive no Brasil. Para suporte avançado de vida no período perioperatório, equipamentos de oxigenação extracorpórea e de suporte hemodinâmico vêm sendo utilizado como ponte para o transplante em pacientes gravemente doentes em lista de espera e para manter pacientes vivos até a resolução da disfunção primária do enxerto pós-transplante. Existe uma demanda reprimida de pacientes que necessitam de transplante pulmonar no Brasil e que nem sequer chegam a ser encaminhados a um centro transplantador, pois só existem sete deles ativos no país. É urgente a criação de novos centros capazes de realizar transplante pulmonar para oferecer a pacientes com algumas pneumopatias avançadas uma chance de viver mais e com melhor qualidade de vida.

**Descritores:** Transplante de pulmão; Transplante de pulmão/contraindicações; Sobrevida; Brasil

### ABSTRACT

Lung transplantation is a globally accepted treatment for some advanced lung diseases, giving the recipients longer survival and better quality of life. Since the first transplant successfully performed in 1983, more than 40 thousand transplants have been performed worldwide. Of these, about seven hundred were in Brazil. However, survival of the transplant

is less than desired, with a high mortality rate related to primary graft dysfunction, infection, and chronic graft dysfunction, particularly in the form of bronchiolitis obliterans syndrome. New technologies have been developed to improve the various stages of lung transplant. To increase the supply of lungs, *ex vivo* lung reconditioning has been used in some countries, including Brazil. For advanced life support in the perioperative period, extracorporeal membrane oxygenation and hemodynamic support equipment have been used as a bridge to transplant in critically ill patients on the waiting list, and to keep patients alive until resolution of the primary dysfunction after graft transplant. There are patients requiring lung transplant in Brazil who do not even come to the point of being referred to a transplant center because there are only seven such centers active in the country. It is urgent to create new centers capable of performing lung transplantation to provide patients with some advanced forms of lung disease a chance to live longer and with better quality of life.

**Keywords:** Lung transplantation; Lung transplantation/contraindications; Survivorship (public health); Brazil

### INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar é uma opção terapêutica mundialmente aceita para tratamento de algumas pneumopatias avançadas. No entanto, seu sucesso depende de uma seleção bastante rigorosa de candidatos, a fim de se obterem sobrevida satisfatória e melhora da qualidade de vida.

O registro de 2014 da *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) relatou a realização de 47.647 transplantes de pulmão e 3.772 transplantes combinados coração-pulmão em todo mundo até junho de 2013.<sup>(1)</sup> O número bem inferior em relação ao de outros transplantes de órgãos sólidos, como fígado, rins e

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: José Eduardo Afonso Júnior – Avenida Albert Einstein, 627/701, bloco A1, 4º andar, consultório 418 – Morumbi – CEP: 05661-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-3017  
E-mail: jose.afonso@einstein.br

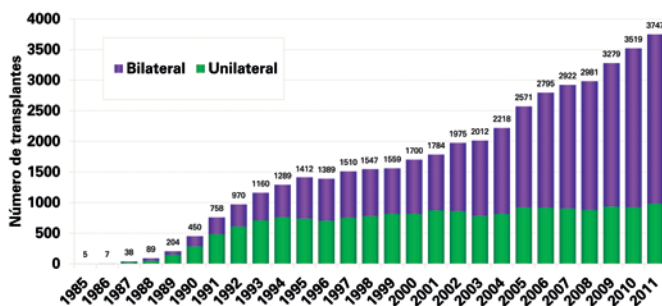
Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3156

coração, é justificável pela alta complexidade do procedimento, com poucos centros no mundo habilitados a realizá-lo, além da dificuldade de se encontrarem doadores com pulmões que preencham requisitos mínimos para sua utilização.

**PANORAMA GERAL DO TRANSPLANTE PULMONAR NO MUNDO**

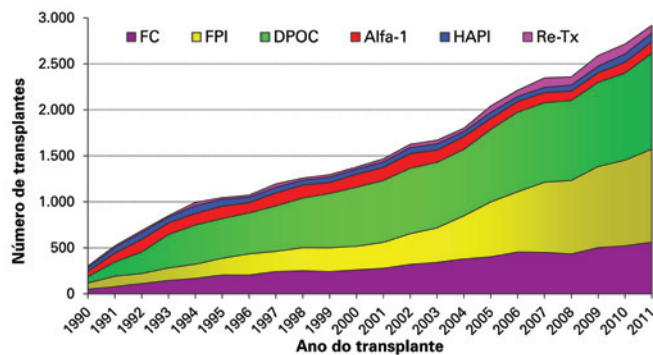
O primeiro transplante cardiopulmonar realizado com sucesso no mundo foi em 1981, pela equipe da Universidade de Stanford. Em 1983, a equipe da Universidade de Toronto, liderada pelo Dr. Joel Cooper, realizou o primeiro transplante de pulmão isolado (transplante unilateral), com sucesso, para um paciente com fibrose pulmonar idiopática (FPI), que teve uma sobrevida de 6,5 anos – considerada excelente para a época.<sup>(2)</sup> Em 1986, foi realizado o primeiro transplante duplo de pulmões (sem transplantar o coração junto) e só em 1990 foi realizado o primeiro transplante pulmonar bilateral sequencial, técnica que é a mais utilizada ainda hoje em todo mundo.<sup>(3)</sup> A diferença do transplante duplo realizado anteriormente para o bilateral sequencial, realizado atualmente, é a anastomose das vias aéreas. Enquanto no transplante duplo, a anastomose era realizada na traqueia, no bilateral sequencial são realizadas anastomoses em cada brônquio fonte (direito e esquerdo), permitindo que um pulmão seja ventilado, enquanto o outro é implantado, reduzindo a necessidade de circulação extracorpórea e as complicações das anastomoses de vias aéreas (a incidência de deiscência de anastomose de traqueia era muito maior do que a incidência de complicações nas anastomoses dos brônquios fonte). Cerca de 30% dos transplantes de pulmão ainda são unilaterais (Figura 1). Apesar de uma sobrevida global inferior à dos bilaterais, tal técnica ainda se justifica pela possibilidade de se transplantarem dois pacientes com um doador, possibilitando a redução da mortalidade na lista de espera. Além disso, para recep-



Fonte: Extraído do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* de 2013 Yusen RD et al.<sup>(1)</sup>  
**Figura 1.** Gráfico mostrando a evolução no número de transplantes bilaterais e unilaterais em todo mundo, ao longo dos anos

tores acima de 60 anos com outras comorbidades (doença aterosclerótica, principalmente), um tempo cirúrgico mais curto pode significar uma mortalidade menor no pós-operatório precoce.

As principais indicações de transplante pulmonar em todo mundo são doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com 34%; FPI, com 24%; fibrose cística (FC), com 17%; deficiência de alfa-1-antitripsina (alfa-1), com 6%; hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), com 3%; fibrose pulmonar (não FPI), com 4%; bronquiectasias, com 3%; retransplante, com 2,6%; e sarcoidose, com 2,5% (Figura 2). Outras indicações para transplante pulmonar incluem: doenças do tecido conjuntivo, bronquiolite constrictiva, linfangioleiomiomatose, hipertensão pulmonar secundária a cardiopatias congênitas (cujo defeito cardíaco foi corrigido tardiamente ou que possa ser corrigido no momento do transplante), histiocitose de células de Langherans e outras.<sup>(4)</sup>



Fonte: Extraído do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* de 2013 Yusen RD et al.<sup>(1)</sup>  
 FC: fibrose cística; FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; Alfa-1: deficiência de alfa-1-antitripsina; HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; Re-Tx: retransplante.

**Figura 2.** Gráfico mostrando a evolução no número de transplantes de pulmão, de acordo com a doença de base

**PANORAMA GERAL DO TRANSPLANTE PULMONAR NO BRASIL**

Existem, atualmente, apenas sete centros ativos em relação à realização de transplante pulmonar no Brasil (dois em São Paulo – SP, dois em Porto Alegre – RS, um em Belo Horizonte – MG, um em Fortaleza – CE e um em Brasília). O último registro da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) mostrou um total de 810 transplantes de pulmão realizados até junho de 2014.<sup>(5)</sup>

Proporcionalmente, no Brasil, o transplante pulmonar é menos frequente que os demais transplantes de órgãos sólidos como rim e fígado, apesar de os resultados de sobrevida serem comparáveis àqueles re-

latados na literatura. A alta complexidade do procedimento cirúrgico e dos recursos necessários para se cuidar de pacientes transplantados de pulmão, além da necessidade de treinamento de equipe médica altamente especializada, dificulta a criação de centros transplantadores.

Outro dado limitante para a realização de mais procedimentos é o baixo aproveitamento dos pulmões de doadores de múltiplos órgãos. Enquanto a maior parte do mundo aproveita pelo menos 20% dos pulmões dos doadores, no Estado de São Paulo, por exemplo, menos de 5% dos pulmões dos doadores são aproveitados.<sup>(6)</sup> Esse fato se dá pelo cuidado precário com os doadores na maior parte dos hospitais do Brasil.

No intuito de se melhorar o aproveitamento de pulmões, foi desenvolvida na Suécia e elaborada no Canadá e Estados Unidos a técnica de perfusão pulmonar *ex vivo*. Essa técnica consiste em um aparelho capaz de reduzir o edema de pulmões que não seriam aproveitados pelo critério de troca gasosa, fazendo com que, após um período no aparelho e após a redução do edema, testes para reavaliar a troca gasosa sejam realizados para confirmar ou não a viabilidade dos pulmões, fazendo com que alguns deles possam ser implantados com segurança. No Brasil, essa técnica já existe e já foi utilizada com sucesso.<sup>(7)</sup> No momento, o projeto *ex vivo* não está ainda aprovado pelo Ministério da Saúde para uso clínico, fora de projeto de pesquisa. A técnica foi utilizada para condicionamento de pulmões de 12 doadores. No entanto, após serem mantidos por 4 horas no dispositivo, apenas os pulmões de um doador apresentaram condições de serem implantados. A impressão inicial do grupo brasileiro que vem conduzindo essa pesquisa é de que a infecção nos pulmões dos doadores é um problema mais prevalente e mais mal conduzido (antes do diagnóstico da morte cerebral) que em outros países. O *ex vivo* não é capaz de recondicionar pulmões infectados.

## PRINCÍPIOS DA INDICAÇÃO DO TRANSPLANTE PULMONAR

### Seleção dos pacientes

Em paralelo ao aumento do número de transplantes realizados mundialmente e da sobrevida global dos pacientes transplantados, existe uma demanda cada vez maior de pacientes candidatos ao tratamento, acarretando aumento desproporcional de pacientes em lista de espera e conseqüente maior mortalidade destes, face à relativa escassez de órgãos para doação. Assim, a seleção de candidatos para realização do transplante deve ser muito criteriosa visando beneficiar os indivíduos com chances de maior sobrevida a longo prazo.

O transplante pulmonar pode ser indicado para pacientes com doença pulmonar avançada e em progressão, a despeito de todas as terapias clínicas e cirúrgicas, e que possuam reduzida expectativa de vida. Além disso, os candidatos devem demonstrar conhecimento em relação ao procedimento, boa aderência ao tratamento médico realizado, estrutura psicossocial e suporte familiar adequados. É importante o paciente ter consciência de que, apesar do tratamento proporcionar melhora na qualidade e expectativa de vida, não será curativo, mas a troca de uma doença pulmonar grave por um estado de imunossupressão crônica e suas possíveis complicações por toda a vida.<sup>(8)</sup>

### Contraindicações

Levando-se em consideração que se trata de terapia com elevadas taxas de mortalidade, deve-se lembrar que o candidato ideal ao transplante é o paciente jovem, com doença pulmonar avançada e ausência de doenças em outros órgãos e sistemas, tendo sua chance de sobrevida imediata e a longo prazo otimizada.

A adequada avaliação das contraindicações contribui para menor ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis não relacionados ao enxerto, beneficiando os pacientes com maior chance de sucesso e, assim, melhorando a sobrevida geral com o tratamento.<sup>(6)</sup>

### Contraindicações absolutas

- História de neoplasia tratada nos últimos 2 anos (exceção a neoplasias cutâneas que não melanoma).
- Câncer de pulmão: embora existam relatos do uso do transplante como tratamento cirúrgico para carcinoma pulmonar atualmente não é recomendado devido às elevadas taxas de recorrência sistêmica; a indicação para carcinoma bronquíolo alveolar localizado é discutível porém não aceita na grande maioria dos centros transplantadores.
- Disfunção cardíaca não relacionada à doença pulmonar, caracterizada por disfunção ventricular esquerda significativa ou insuficiência coronariana não passível de tratamento percutâneo; alguns centros admitem a realização de cirurgia de revascularização miocárdica no mesmo tempo cirúrgico do transplante.
- Disfunção orgânica significativa de qualquer outro órgão nobre (cérebro, rins e fígado) aferida por história clínica e exames de avaliação específica de cada órgão.
- Infecções pelos vírus B e C da hepatite sem controle com o tratamento específico.

- Tuberculose pulmonar ativa.
- Adição ao tabaco, álcool, narcóticos, substância psicoativas ou cessação há menos de seis meses.
- Doença psiquiátrica grave sem controle ou não passível de tratamento, que possa interferir com a aderência ao tratamento.
- Falta de aderência ao tratamento médico proposto.
- Falta de suporte social e familiar.
- Deformidade grave de caixa torácica.

### Contraindicações relativas

- Idade maior que 65 anos. Isoladamente não deve ser considerada como contraindicação absoluta, porém as taxas de sobrevida após os 60 anos, e sobretudo após os 65 anos são mais elevadas principalmente pelas comorbidades apresentadas pelos pacientes e menor reserva sistêmica aos insultos diversos (cirurgia, disfunção renal e cardíaca, sepse). A somação destes fatores com a idade habitualmente corrobora a contraindicação.<sup>(8)</sup>
- Instabilidade clínica grave (intubação orotraqueal, membrana extracorpórea, sepse, disfunções orgânicas agudas, embolia pulmonar).
- Limitação funcional de musculatura periférica grave com incapacidade de realização de reabilitação ambulatorial.
- Colonização por agentes infecciosos de difícil tratamento (por exemplo *Burkholderia cenocepacia*, *Mycobacterium abscessus*).
- Infecções pelo vírus HIV (alguns centros transplantam pacientes portadores do vírus, desde que apresentem boa aderência à terapia antiviral e possuam carga viral indetectável).
- Obesidade ou desnutrição severa.
- Osteoporose severa ou sintomática.
- Outras doenças sistêmicas que não estejam adequadamente controladas como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, doença do refluxo gastroesofágico, colagenoses.

### Referência e lista de espera

O momento de inclusão em lista de espera para realização do transplante deve ser quando o risco de o paciente permanecer com a doença exceder o risco do transplante. Isso pode ser abreviado por uma estimativa de risco de mortalidade de 50% nos próximos 2 ou 3 anos. Essa recomendação da *International Society for Heart and Lung Transplantation* é baseada, sobretudo, em dados de países em que o tempo de espera em lista, até a realização do transplante, varia de 3 a 6 meses.

Dados atuais da Secretaria de Saúde do Estado São Paulo mostram um tempo de espera médio em torno de 23 meses e não há, na legislação brasileira, até o presente momento, critérios para priorização em lista de pacientes mais graves.<sup>(9)</sup> Assim, o momento de referência ao centro transplantador deve ser o mais precoce possível, no contexto de um paciente com doença pulmonar crônica apresentando piora clínica e funcional. Devemos lembrar que as doenças pulmonares crônicas são heterogêneas na apresentação clínica e no declínio funcional. Portanto, pacientes com fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística devem ser encaminhados mais precocemente que aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que esses últimos apresentam evolução mais lenta e maior tempo de sobrevida em estágios mais avançados de doença que os primeiros.

No Brasil, nos últimos 2 anos, o assunto da alocação de órgãos para transplante pulmonar tem sido tema de discussões em congressos e junto à Câmara Técnica de Transplante de Pulmão do Sistema Nacional de Transplantes. As opiniões são divergentes dentro das próprias equipes transplantadoras. Como se sabe que, em pulmão, transplantar pacientes mais graves leva a uma maior mortalidade pós-operatória, e que o número de pacientes muito graves em lista de espera é muito alto, transplantar pacientes por escore de gravidade elevaria muito a mortalidade perioperatória, inviabilizando a manutenção de vários centros, que iniciaram ou estão para iniciar seus programas de transplante pulmonar. O que se tem conseguido fazer, em casos muito selecionados (muito graves mas não moribundos e com boas chances de ter um bom desfecho), é solicitar a priorização caso a caso para a Câmara Técnica de Transplante de Pulmão. Em 2014, em São Paulo, dois pacientes foram transplantados em situação de priorização.

Em linhas gerais, é sempre melhor avaliar um paciente mais cedo que o indicado para inclusão em lista do que excessivamente tarde. Além de uma maior chance de o paciente ser incluído em lista em tempo hábil para chegar à realização do transplante em boas condições clínicas, há também maior contato com a equipe multidisciplinar transplantadora, proporcionando melhor educação do paciente em relação a todo o processo de tratamento. Tal fato é fundamental para a aderência e o consequente sucesso com o transplante pulmonar.

### Critérios de indicação

Devido à ausência de estudos com grande número de pacientes especificamente para esse tópico, as recomendações atuais se baseiam em registros internacionais de

dados e opinião de especialistas.<sup>(8,10)</sup> Os critérios de indicações não podem ser generalizados, devido à heterogeneidade de caracteres clínicos das pneumopatias que representam as indicações de transplante.

A indicação do transplante não deve ser baseada em dados singulares, mas num conjunto de características clínicas, laboratoriais e funcionais. O quadro 1 descreve as indicações específicas para as principais doenças de base.

**Quadro 1.** Critérios de indicação por doença específica

Doença pulmonar	Critérios de indicação
DPOC	Índice de BODE $\geq 7$ Exacerbação com acidose respiratória ( $\text{PaCO}_2 > 50$ ) Hipertensão pulmonar ou <i>cor pulmonale</i> VEF1 $< 20\%$ do previsto associado a DCO $< 20\%$ do previsto ou enfisema heterogêneo
Fibrose pulmonar idiopática	DCO $< 40\%$ do previsto
Pneumonia intersticial usual	Queda da CVF $> 10\%$ em 6 meses Oximetria de pulso $< 88\%$ em TC6M Escore de faveolamento $> 2$ na tomografia de tórax
Pneumonia intersticial não específica	DCO $< 35\%$ do previsto Queda de 15% da DCO ou de 10% da CVF em 6 meses
Fibrose cística/ bronquiectasias	VEF1 $< 30\%$ ou rápido declínio funcional Exacerbações mais frequentes, necessidade de terapia intensiva e bactérias multirresistentes Hemoptise de repetição sem controle com embolização Hipoxemia com necessidade de oxigenoterapia contínua Hiperapnia Hipertensão pulmonar secundária
Hipertensão arterial pulmonar idiopática	Classe funcional III ou IV da NYHA apesar de terapia otimizada Distância percorrida no TC6M $< 350\text{m}$ ou em declínio Ausência de resposta ao tratamento com prostaciclina Índice cardíaco $< 2,0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ Pressão de átrio direito $> 15\text{mmHg}$
Sarcoidose	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO Hipertensão pulmonar
LAM	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO
Histiocitose de células de Langerhans	Classe funcional III ou IV da NYHA Hipoxemia em repouso Comprometimento severo dos volumes pulmonares ou da DCO

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; escore BODE: BMI (*body mass index*); Obstrução (VEF1); Dispneia (MRC – *Medical Research Council*), Exercício (TC6M – teste de caminhada de 6 minutos);  $\text{PaCO}_2$ : pressão parcial de gás carbônico; VEF1: volume expiratório forçado no 1º segundo; DCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono. CVF: capacidade vital forçada; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; NYHA: *New York Heart Association*; LAM: *linfangioleiomiomatose*.

## PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

A principal causa de mortalidade no período perioperatório é a disfunção primária do enxerto, que é um edema pulmonar não cardiogênico de gravidade variável, relacionado a diversos fatores, como: presença de hipertensão pulmonar, qualidade da preservação do órgão, presença de infecção no doador, utilização de circulação extracorpórea no ato cirúrgico, tempo de isquemia e injúria na reperfusão do órgão.<sup>(11)</sup> Desenvolve-se nas primeiras 72 horas pós-transplante, e o tratamento consiste no ajuste da ventilação mecânica (estratégia de ventilação protetora), redução da pressão pulmonar, utilização de óxido nítrico, manejo volêmico e hemodinâmico e, em casos muito graves, utilização de suporte extracorpóreo, como ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*).<sup>(12)</sup>

O desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas a suporte extracorpóreo foi fundamental na melhora da sobrevida perioperatória obtida na última década. De qualquer forma, a indicação precisa, a instalação e o manejo adequados são fundamentais para que esses recursos salvem vidas, e não constituam apenas um gasto excessivo e em vão.

Importante causa de mortalidade no período perioperatório são as complicações infecciosas. Elas são também a principal causa de mortalidade entre 1 mês e 1 ano de período perioperatório. A secção dos brônquios, o uso de imunossupressores e corticosteroides em altas doses, a dificuldade na tosse e a exposição dos pulmões ao ar ambiente fazem com que estes sejam os órgãos mais suscetíveis a infecções pós-transplante, quando comparados a outros órgãos sólidos. Dessa forma, existem recomendações expressas aceitas internacionalmente de profilaxias específicas para transplante pulmonar.

As principais complicações infecciosas do período perioperatório são as bacterianas e fúngicas. Assim, a antibioticoterapia profilática/preemptiva para o transplante deve levar em consideração a utilização de antibióticos pelo doador e os resultados de culturas do mesmo, as culturas de escarro do receptor, coletadas no período em que ele está em lista de espera, e os principais agentes infecciosos encontrados na unidade de terapia intensiva onde o pós-operatório deve ocorrer. Nesse período, piora clínica (secreção, marcadores inflamatórios, gasimétricos e hemodinâmicos) ou radiológica devem ser investigadas invasivamente com broncoscopia e lavado broncoalveolar.

Infecções fúngicas, principalmente por *Aspergillus sp.*, são bastante comuns. Um sítio frequente de infecção por esse fungo é a anastomose brônquica. Dessa forma, a maior parte dos centros recomenda alguma profilaxia

fúngica pelo menos nos três primeiros meses de transplante.<sup>(13)</sup> Das infecções virais, a mais comum no 1º ano pós-operatório é a pelo citomegalovírus (CMV). Apesar da maior parte dos receptores serem IgG positivo para CMV, pela imunossupressão e pelo fato de os pulmões serem depósitos do vírus (além do trato gastrintestinal), é muito comum sua reativação. É consenso na literatura mundial a profilaxia universal para CMV nos primeiros 3 meses de transplante pulmonar (salvo doadores IgG negativo com receptores IgG negativo); discute-se o benefício de se estendê-la por 6 meses e até por 1 ano nos casos de risco de doença viral mais grave (doador IgG positivo com receptor IgG negativo).<sup>(14)</sup> Infecções por vírus respiratórios podem ocorrer em toda evolução pós-transplante. Tanto infecções por CMV como por vírus respiratórios mais agressivos (influenza, vírus sincicial respiratório e parainfluenza) podem comprometer definitivamente a função do enxerto e devem ser investigados ativamente frente a uma suspeita clínica. Recomenda-se a utilização por toda a vida de sulfametoxazol com trimetoprim para profilaxia contra toxoplasmose e pneumocistose.

A rejeição celular aguda é frequente no 1º ano pós-transplante (incidência de até 65%) e, normalmente, não oferece risco imediato ao paciente. O diagnóstico se faz por meio de biópsia transbrônquica. Seu tratamento consiste em doses altas de corticoesteroides por 3 a 5 dias e, em casos refratários, timoglobulina. A prevenção da rejeição celular aguda é feita com a combinação de três drogas: corticosteroides, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um inibidor de ciclo celular (azatioprina ou micofenolato). Essa combinação de drogas deve ser mantida por toda a vida do paciente, a não ser que haja algum tipo de complicação que justifique a suspensão de alguma delas. Para pacientes que evoluem com insuficiência renal crônica, relacionada ao uso no inibidor de calcineurina, uma opção é a utilização dos inibidores da mTOR (sirolimus ou everolimus).

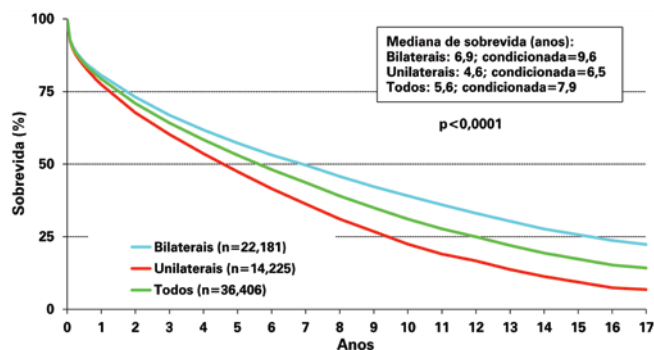
A partir de 1 ano de transplante, a principal causa de mortalidade, que segue durante toda a evolução pós-transplante, é a disfunção crônica do enxerto, principalmente sob a forma da síndrome da bronquiolite obliterante. Ao longo da história do transplante pulmonar, a disfunção crônica de enxerto já foi chamada de rejeição crônica, porém observou-se que existem diversas causas para o surgimento da entidade, além da imunológica, tais como: infecções por vírus respiratórios, infecção por CMV, doença do refluxo gastroesofágico, episódios recorrentes de rejeição celular aguda etc. Posteriormente, definiu-se a nomenclatura síndrome da bronquiolite obliterante, inclusive com graduação

da gravidade.<sup>(15)</sup> Sua ocorrência inicia-se a partir do 3º mês pós-transplante e pode acontecer durante toda a evolução. Seu diagnóstico é funcional e se dá a partir de uma queda irreversível de 20% do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) – excluídas causas agudas para tal ocorrência, como rejeição aguda e infecções. Apesar do foco dado ao assunto e de tudo que se estuda sobre ele, poucas intervenções, até o momento, foram capazes de modificar a evolução desfavorável da síndrome da bronquiolite obliterante, que muitas vezes leva ao óbito precoce ou à necessidade do retransplante. Mais recentemente é discutido que a disfunção crônica do enxerto pode se apresentar de diversas formas e que, talvez, a diferenciação funcional, citológica e radiológica, dessas diversas formas seja o caminho para definição da conduta terapêutica específica.<sup>(16)</sup>

Nos últimos anos, uma tecnologia desenvolvida no Brasil, em parceria da Disciplina de Pneumologia da Universidade de São Paulo e a Escola Politécnica também da Universidade de São Paulo, chamada tomografia de impedância elétrica, foi capaz de diferenciar padrões ventilatórios diferentes em pacientes submetidos ao transplante pulmonar com a mesma alteração funcional. Tal tecnologia pode contribuir no entendimento da disfunção crônica do enxerto em transplante pulmonar e servir de base na elaboração de estratégias de tratamento específicas para essa condição.<sup>(17)</sup> Apesar da utilidade dessa ferramenta no transplante ainda estar em estudo, acreditamos que ela possa ser útil no futuro, para o ajuste da ventilação mecânica, em situações como a disfunção primária do enxerto e na diferenciação de diferentes padrões ventilatórios em pacientes com diagnóstico funcional de síndrome de bronquiolite obliterante.

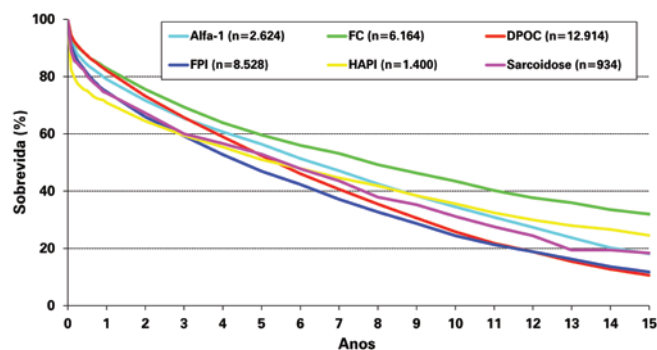
## **SOBREVIDA**

De acordo com o registro de 2013 da ISHLT,<sup>(4)</sup> adultos submetidos ao transplante pulmonar tiveram uma mediana de sobrevida de 5,6 anos. A taxa de sobrevida em 3 meses, 1, 3, 5 e 10 anos foi respectivamente: 88, 79, 64, 53 e 31% (Figura 3), com sobrevida superior a pacientes submetidos a transplante bilateral (mediana de sobrevida de 6,9 anos) quando comparado aos unilaterais (mediana de sobrevida de 4,6 anos). A sobrevida varia também de acordo com a doença de base, sendo a melhor expectativa de vida a curto e longo para pacientes com FC (Figura 4). Acredita-se que a melhor sobrevida desses pacientes se deveu ao fato de eles serem jovens e, por estarem doentes desde o nascimento, adquirirem uma cultura de aderência ao tratamento e apoio familiar à sua doença (fundamentais para que esses pa-



Fonte: Extraído do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* de 2013 Yusen RD et al.<sup>(1)</sup>

**Figura 3.** Gráfico mostrando curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Em azul, a sobrevida dos transplantes bilaterais; em verde, todos os transplantes e, em vermelho, transplantes unilaterais ( $p < 0,0001$ ). Sobrevida condicionada reflete a mediana de sobrevida para aqueles que sobreviveram ao primeiro ano de transplante



Fonte: Extraído do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* de 2013 Yusen RD et al.<sup>(1)</sup>

Alfa-1: deficiência de alfa-1-antitripsina; FC: fibrose cística; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FPI: fibrose pulmonar idiopática; HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática.

**Figura 4.** Gráfico mostrando curva de sobrevida de Kaplan-Meier para as doenças de base que mais frequentemente levam ao transplante

cientes sobrevivam ao longo dos anos pré-transplante), o que facilitam o rigoroso tratamento pós-transplante. A pior sobrevida perioperatória é de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (idiopática ou secundária), pela disfunção de ventrículo direito, que pode piorar nos primeiros dias pós-transplante e que melhora totalmente no decorrer das primeiras semanas, e pelo risco aumentado de disfunção primária do enxerto grave, muitas vezes levando à necessidade da utilização de ECMO, como dito anteriormente. De qualquer forma, esse grupo de pacientes possui a segunda melhor sobrevida em 10 e 15 anos pós-transplante, justificando a indicação do procedimento. A sobrevida do transplante pulmonar bilateral tende a ser superior à do transplante combinado coração-pulmões para pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), mesmo com grave dilatação e disfunção do ventrículo direito no pré-operatório. Além disso, deixa-se de transplantar

um paciente com indicação de transplante cardíaco ao se indicar o transplante combinado. Dessa forma, o transplante coração-pulmões tem sua indicação restrita, na maior parte do mundo, a pacientes com cardiopatias congênitas que cursam com hipertensão pulmonar e cujo defeito cardíaco não é passível de reparação no ato do transplante.

## CONCLUSÃO

A ciência que envolve o transplante pulmonar, técnica operatória, indicação e manejo pós-operatório se mostra em constante evolução e longe de estar bem estabelecida na maior parte dos seus temas. No Brasil, vivemos uma carência extrema de novos centros habilitados a realizar esse tratamento de forma consistente e com sucesso. Existe uma demanda reprimida gigantesca de pacientes que se beneficiariam do transplante pulmonar no Brasil, mas morrem sem nem sequer chegarem a ingressar em lista de espera, dadas as dificuldades dos pacientes conseguirem chegar a um centro transplantador, uma vez que são apenas sete ativos no Brasil.

O conhecimento do melhor momento de indicar e de se transplantar, bem como das principais complicações, suas prevenções e manejos melhoram consideravelmente os resultados do transplante pulmonar, que é a única opção efetiva de tratamento para diversas pneumopatias progressivas e fatais.

## REFERÊNCIAS

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Lewvey BJ, Lund LH, Meiser B, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(10):1009-24.
2. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1140-5.
3. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg.* 1990;212(3):249-55; discussion 255-6. Review.
4. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):965-78.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante. Estatísticas e transplantes (Jan/Jun) 2014 [Internet]. São Paulo: ABTO; 2014 [citado 2015 Mar. 16]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>
6. Costa da Silva F Jr, Afonso JE Jr, Pêgo-Fernandes PM, Caramori ML, Jatene FB. São Paulo lung transplantation waiting list: patient characteristics and predictors of death. *Transplant Proc.* 2009;41(3):927-31.
7. Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM, Abdalla LG, Jatene FB. Ex vivo lung reconditioning: a new era for lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):776-85. Review. English, Portuguese.

8. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(5):467-73. Review.
9. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Sistema Estadual de Transplantes [Internet]. Distribuição de inscrições por tempo de espera e tipo sanguíneo: órgão Pulmão. São Paulo: Sistema Estadual de Transplantes; 2015. [citado 2015 Maio 31]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/transplante> .
10. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant 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(7):745-55.
11. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):279-93. Review.
12. Diaz-Guzman E, Davenport DL, Zwischenberger JB, Hoopes CW. Lung function and ECMO after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(2):686-7; author reply 687.
13. Campos S, Caramori M, Teixeira R, Afonso J Jr, Carraro R, Strabelli T, et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(3):822-4.
14. Zamora MR, Davis RD, Leonard C; CMV Advisory Board Expert Committee. Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation*. 2005;80(2):157-63. Erratum in: *Transplantation*. 2005;80(4):545.
15. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):440-4. Review.
16. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):156-66.
17. Afonso Jr JE. Análise regional da dinâmica ventilatória em transplante pulmonar com tomografia de impedância elétrica [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.