




Doação após morte circulatória e transplante de pulmão

Pedro Augusto Reck dos Santos^{1,2} , Paulo José Zimermann Teixeira^{2,3} , Daniel Messias de Moraes Neto⁴ , Marcelo Cypel⁵ 

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Mayo Clinic (AZ) USA.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Department of Cardiothoracic Surgery, Stanford (CA) USA.
5. Division of Thoracic Surgery, University of Toronto, University Health Network, Toronto (ON) Canada.

Recebido: 3 setembro 2021.

Aprovado: 17 dezembro 2021.

RESUMO

O transplante de pulmão é a modalidade mais eficaz de tratamento de pacientes com doenças pulmonares terminais. Infelizmente, muitas pessoas não podem se beneficiar dessa terapia, porque não há doadores suficientes. Neste artigo de revisão e atualização, discutimos a doação após morte circulatória (DMC), uma estratégia indubitavelmente essencial para aumentar o total de doadores. No entanto, há considerações éticas e legislativas no processo de DMC que diferem daquelas da doação após morte encefálica (DME). Os aspectos fundamentais da DMC são o conceito de fim da vida, a cessação de tratamentos fúteis e a retirada de terapias de suporte vital, entre outros. Além disso, esta revisão apresenta uma justificativa para o uso de pulmões provenientes de doadores em morte circulatória e fornece algumas definições importantes, destacando as principais diferenças entre DMC e DME, incluindo aspectos fisiológicos pertinentes a cada categoria. A capacidade única dos pulmões de manter a viabilidade celular sem circulação, contanto que os alvéolos recebam oxigênio — um aspecto essencial da DMC — também é discutida. Também apresentamos aqui uma revisão atualizada da experiência clínica com DMC para transplante de pulmão em centros internacionais, os avanços recentes da DMC e alguns dilemas éticos que merecem atenção.

Descritores: Obtenção de tecidos e órgãos; Morte encefálica; Transplante de pulmão; Insuficiência respiratória.

JUSTIFICATIVA

O transplante de pulmão é uma terapia que salva vidas, usada no manejo de pacientes com doenças pulmonares terminais como DPOC, fibrose cística e fibrose pulmonar. Infelizmente, essa modalidade de tratamento não pode ser oferecida a mais pacientes em virtude da falta de doadores adequados, o que ressalta a desproporção entre os pacientes que atualmente estão à espera de um transplante de órgão e o número de pessoas na lista de espera.⁽¹⁾

Por exemplo, embora seja realizado um número significativo de transplantes de fígado e rim todos os anos no Brasil, o transplante cardiotorácico ainda é muito inferior ao observado em outros países, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.⁽²⁾ Nesse contexto, dado o número de centros de transplante pulmonar ativos no Brasil, é fundamental que se aumente o número de procedimentos realizados a cada ano.

O processo de doação é sempre longo e complexo; é preciso lidar com as emoções da família do doador, a logística e as expectativas do receptor, e é preciso prestar atenção constante a cada detalhe para que toda essa equação avance com sucesso. No tocante aos pulmões especificamente, é fundamental que se maneje o doador da melhor maneira possível porque muitos fatores podem causar a perda de um órgão com potencial para doação. Quando o manejo não é ideal, muitos doadores em potencial tornam-se inadequados para o transplante de pulmão.

Diferentemente do que ocorre com o transplante de outros órgãos, o transplante de pulmão exige que sejam preenchidos critérios adicionais para que seja considerado,^(3,4) todos eles fundamentais para o sucesso do processo. Os pulmões também são suscetíveis a muitos insultos, tais como o estado do volume intravascular do doador e o manejo subótimo de secreções nas vias aéreas. O Quadro 1 destaca os critérios de aceitação do pulmão para transplante clínico e os desafios específicos que precisam ser considerados. Assim, para evitar complicações pós-transplante, a taxa de aceitação de um doador para transplante clínico é baixa, o que faz com que a relativa escassez de doadores aliada à baixa utilização seja um verdadeiro desafio.

À medida que aumenta o número de pacientes na lista de espera, várias estratégias vêm sendo elaboradas para aumentar o número de transplantes de pulmão, tais como o uso de pulmões limítrofes (provenientes de doadores que preenchem "critérios expandidos"),⁽⁵⁾ transplante pulmonar lobar intervivos⁽⁶⁾ e perfusão pulmonar ex vivo (PPEV) para a reabilitação do órgão.⁽⁷⁾

Outra possível fonte para amenizar a escassez de doadores é a doação após morte circulatória (DMC). Esse processo de doação vem ganhando aceitação progressivamente, não apenas para transplante de pulmão, mas também para transplante de rim, fígado, pâncreas e até mesmo coração.⁽⁸⁾ Essa modalidade de doação tem contribuído para o aumento do número de transplantes em todo o mundo e representa uma

Endereço para correspondência:

Pedro Augusto Reck dos Santos. Department of Cardiothoracic Surgery, Mayo Clinic Arizona, 5777 E Mayo Blvd, Phoenix, 85054, AZ, USA.

Tel.: 1 412 3989072. E-mail: reckdossantos.pedro@mayo.edu

Apoio financeiro: Nenhum.

Quadro 1. Critérios de aceitação e desafios no manejo de doadores.

| Critérios-padrão de aceitação de pulmões para transplante clínico | Desafios — Manejo de doadores — Pulmões |
|---|---|
| Idade < 55 anos Radiografia de tórax normal Troca gasosa adequada: PaO ₂ > 300 mmHg e FIO ₂ = 100% Carga tabágica < 20 anos-maço Broncoscopia sem evidências de aspiração/secreções purulentas Sem histórico de doença pulmonar primária ou infecção pulmonar ativa Ausência de organismos em amostras de escarro submetidas à coloração de Gram Ausência de trauma torácico | Atenção ao estado do volume Manejo da ventilação mecânica Higiene das vias aéreas Potenciais fontes infecciosas Avaliação cuidadosa do histórico médico Discussões contínuas com a família |

mudança de paradigma, tendo em vista que o padrão é a doação após morte encefálica (DME). No entanto, o número de doadores em morte encefálica parece ser insuficiente para atender à demanda de pacientes que necessitam de um transplante que lhes salve a vida.^(9,10) Os avanços do conhecimento a respeito da DMC levaram a um aumento do número de transplantes de pulmão, resultando em um aumento progressivo do número de doadores em morte circulatória a cada ano.^(11,12) Nos EUA, a DMC vem contribuindo de modo incremental para beneficiar mais pacientes e, especificamente no que diz respeito aos pulmões, o número de doadores em morte circulatória usados para transplante pulmonar clínico tem aumentado regularmente (Figura 1), com impacto no total de transplantes pulmonares.

DEFINIÇÕES

A modalidade convencional de doação é a DME, e diversos exames são realizados para diagnosticar e confirmar a morte encefálica, tais como a ausência de circulação e de reflexos do tronco encefálico.⁽¹³⁾ Por outro lado, a DMC envolve um paciente que apresenta ausência permanente de circulação (pressão arterial e pulso) e respiração.⁽¹⁴⁾ Embora esses conceitos sejam amplos, para esclarecer essa questão, a DMC foi classificada em categorias (os critérios de Maastricht),⁽¹⁵⁾ com atualizações sequenciais (Quadro 2).⁽¹⁴⁾ A compreensão dessa classificação é essencial, especialmente no que tange a uma subdivisão fundamental entre as categorias I e II (DMC não controlada) e os tipos III e IV (DMC controlada). É importante notar que a classificação modificada de Maastricht inclui pacientes submetidos a eutanásia como potenciais doadores (categoria V). As categorias I e II referem-se à DMC “não controlada”, o que significa que a morte ocorreu repentinamente, como no caso de pacientes cuja morte ocorreu no PS de um hospital ou mesmo em estágio pré-hospitalar. Por outro lado, as categorias III e IV referem-se à DMC “controlada”, o que significa que a morte é esperada, mas ainda não aconteceu. Geralmente ocorre na UTI e inclui pacientes com lesões das quais não se pode recuperar e que dependem de terapias de suporte vital, mas que não preenchem os critérios de morte encefálica. Pacientes jovens com lesões cerebrais devastadoras e danos irreversíveis

que ainda não evoluíram para o estado de morte encefálica constituem um exemplo típico de categoria III de DMC e são comumente encontrados na prática clínica. Esses pacientes infelizmente estão tão doentes que a morte iminente após a retirada das terapias de suporte vital é esperada, e faz parte do processo a cessação de terapias fúteis que estejam prolongando a vida de um paciente em estado crítico.⁽¹⁶⁾

Mais importante ainda, das categorias supracitadas, a categoria III de Maastricht é atualmente o tipo de DMC mais estudado e preferido em muitos centros em todo o mundo. É por isso que esta revisão se concentra principalmente nessa categoria.

Na categoria III de Maastricht, a logística é fundamental para o sucesso quando se identificam um doador e um receptor compatível. A retirada de terapias de suporte vital acontece em um ambiente controlado (tipicamente na UTI), onde são fundamentais o conforto e o cuidado compassivo do paciente. Além disso, é extremamente importante dar apoio à família do doador. Administra-se heparina, interrompe-se o suporte ventilatório, realiza-se a extubação na maioria dos centros, e suspendem-se as medicações usadas para manter o suporte hemodinâmico.

Após a retirada das terapias de suporte vital, há um intervalo planejado, geralmente de 60 a 90 min (que pode inclusive chegar a 180 min), durante o qual os sinais vitais do doador são verificados continuamente. Esse período é denominado “fase agônica” e se encerra com o fim da circulação e da respiração. Quando o potencial doador tem uma parada cardíaca dentro do intervalo planejado, há um período de espera, de 2 a 5 min, durante o qual a ausência de circulação e respiração deve ser determinada por dois médicos, que não devem ter nenhuma relação com as equipes de transplante. De modo geral, assim que se determina a morte do doador, ele é transferido para o centro cirúrgico, onde se reinicia a intubação e a ventilação e a captação dos pulmões é realizada. A Figura 2 resume o complexo processo de DMC controlada.

Nesse processo, há várias etapas⁽¹⁷⁾ que devem ser seguidas à risca:

- O doador deve receber medidas de conforto durante o processo.
- A família do paciente deve ser apoiada.

- Como mencionado acima, é fundamental que se determine a morte do doador em potencial após a retirada das terapias de suporte vital, assim como é fundamental o período de espera, durante o qual o potencial doador pode ser declarado morto após a cessação da circulação e da ventilação durante um período de 2 a 5 min.
- Não há conflitos de interesses.

A técnica cirúrgica para a captação de pulmões provenientes de doadores desse tipo é essencialmente a mesma da DME. Resumidamente, realiza-se uma esternotomia. Com o tórax aberto, o pericárdio é incisado e o coração é exposto. O tronco da artéria pulmonar é identificado e canulado. Abre-se também o apêndice atrial esquerdo. A solução de preservação é perfundida de forma anterógrada a partir da artéria pulmonar, e o débito é drenado do átrio esquerdo. Os pulmões são ventilados continuamente durante todo o processo. A técnica já foi minuciosamente descrita.⁽¹⁸⁾

Após a retirada dos pulmões do tórax em estado semi-insuflado, avalia-se a qualidade e toma-se uma decisão a respeito da condição dos pulmões antes de proceder ao transplante.⁽¹⁹⁾ A Figura 3 destaca as diferenças fundamentais entre os processos de DMC e DME para a doação de pulmões.

Para estabelecer critérios de elegibilidade para DMC, não se pode esquecer que esse conceito tem relação estreita com o conceito de assistência "terminal". Embora possa oferecer a oportunidade de transplantes

que salvam vidas, aspectos fundamentais como a preservação da dignidade do doador e o respeito a ele, a atenção aos desejos do paciente e de sua família e o respeito a seus valores devem ser mantidos. Além disso, é fundamental que se concentre em aliviar qualquer desconforto ou dor, dar apoio e evitar o prolongamento desnecessário do processo de morte.⁽²⁰⁾

A DMC ainda não é utilizada em muitos lugares em virtude da logística, falta de expertise do centro de transplante e considerações éticas, tais como a aceitação do conceito de retirada de terapias de suporte vital.^(21,22) Além disso, não há legislação a respeito da DMC em alguns países (como o Brasil, por exemplo), o que torna esse processo ainda mais desafiador.

Em suma, há muitos desafios para superar no processo de implantação da DMC, descritos na Figura 4. Muitos potenciais doadores em morte circulatória são perdidos todos os anos, e esses doadores certamente poderiam ter um impacto positivo nos pacientes que esperam por um transplante que lhes salve a vida.⁽²³⁾

DIFERENÇAS ENTRE DMC E DME

Algumas das diferenças entre DME e DMC foram discutidas acima, mas duas delas são fundamentais e merecem atenção especial:

A primeira situação é a fase agônica. Existem muitas definições dessa fase; em geral, o conceito mais aceito é o do intervalo entre a retirada de terapias de suporte

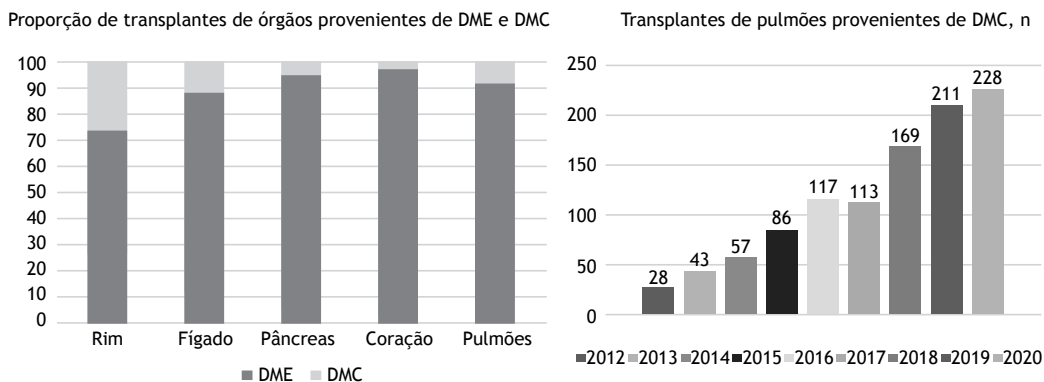


Figura 1. Proporção de transplantes de órgãos provenientes de doação após morte encefálica (DME) e doação após morte circulatória (DMC) em 2020 e número de transplantes de pulmões provenientes de DMC entre 2012 e 2020.*
*Segundo dados extraídos do site da *United Network for Organ Sharing* (EUA).

Quadro 2. Classificação da doação após morte circulatória.

| Categorias | Maastricht | Maastricht modificada |
|------------|--|---|
| I | Morte ao chegar ao hospital | Encontrado morto IA - Fora do hospital IB - No hospital |
| II | Morte com ressuscitação malsucedida | Parada cardíaca testemunhada IIA - Fora do hospital IIB - No hospital |
| III | À espera da morte cardíaca | Retirada da terapia de suporte vital |
| IV | Parada cardíaca durante a morte encefálica | Parada cardíaca em paciente em morte encefálica antes da captação do órgão |
| V | | Eutanásia |

Categorias I e II - Doação após morte circulatória não controlada
Categorias III, IV e V - Doação após morte circulatória controlada

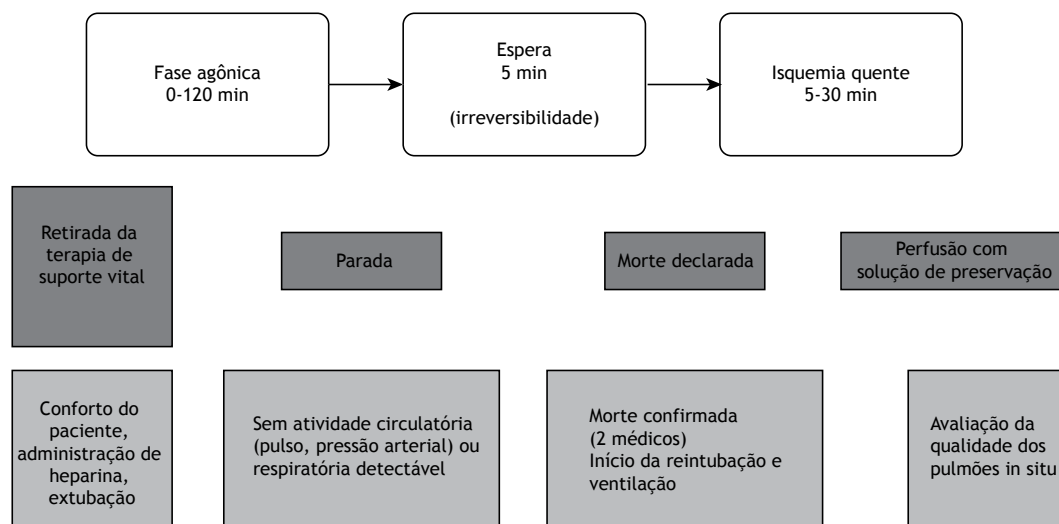


Figura 2. Processo de doação após morte circulatória.

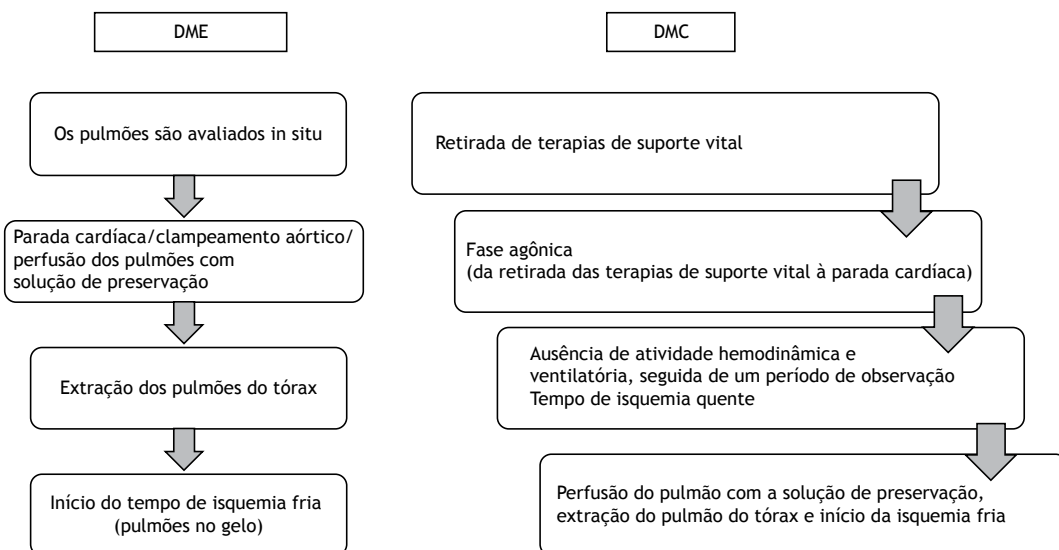


Figura 3. Processo de doação: doação após morte encefálica (DME) e doação após morte circulatória (DMC).

vital e a parada cardíaca. Aqui, espera-se que se passe algum tempo até a ocorrência da parada cardíaca; esse tempo pode ser desde apenas alguns minutos até 120 min.⁽²⁴⁾ O impacto da duração da fase agônica e sua relação com o prognóstico é, sem dúvida, uma questão a ser discutida, já que há relatos de que intervalos de mais de 120 min também são viáveis para o transplante clínico.⁽²⁵⁾ Esse período é crítico, e diferentes padrões de lesões podem ocorrer em virtude dos efeitos da retirada das terapias de suporte vital no doador, tais como hipotensão, hipóxia e aspiração.

A segunda questão é a duração do tempo de isquemia quente (TIQ). O TIQ é geralmente o intervalo entre a pressão arterial sistólica do doador < 50 mmHg e a perfusão pulmonar com uma solução de preservação fria por intermédio de lavagem da artéria pulmonar.⁽²⁶⁾ Em comparação com a DMC, o TIQ na DME é minimizado o máximo possível. Embora esse intervalo seja considerado

seguro quando dura < 60 min, o fato de que a duração do TIQ pode prejudicar o prognóstico de um paciente ainda é motivo de discussão e se torna crítico para a DMC se levarmos em consideração as diferentes vias percorridas por esse tipo de doador.⁽²⁷⁾ Na direção oposta, é importante discutir o fato de que o estado de morte encefálica está associado a um processo que envolve uma fisiopatologia complexa na qual mecanismos inflamatórios, simpáticos e hemodinâmicos podem, em última instância, resultar em lesão pulmonar.⁽²⁸⁾ Essas lesões podem resultar em edema pulmonar neurogênico que pode ter um impacto negativo no desfecho do transplante de pulmão, especialmente no início do processo de morte encefálica.⁽²⁹⁾ Assim, a DMC é potencialmente poupada desse fenômeno porque doadores em morte circulatória não são expostos a todo o processo fisiopatológico envolvido no mecanismo de morte encefálica e suas consequências.

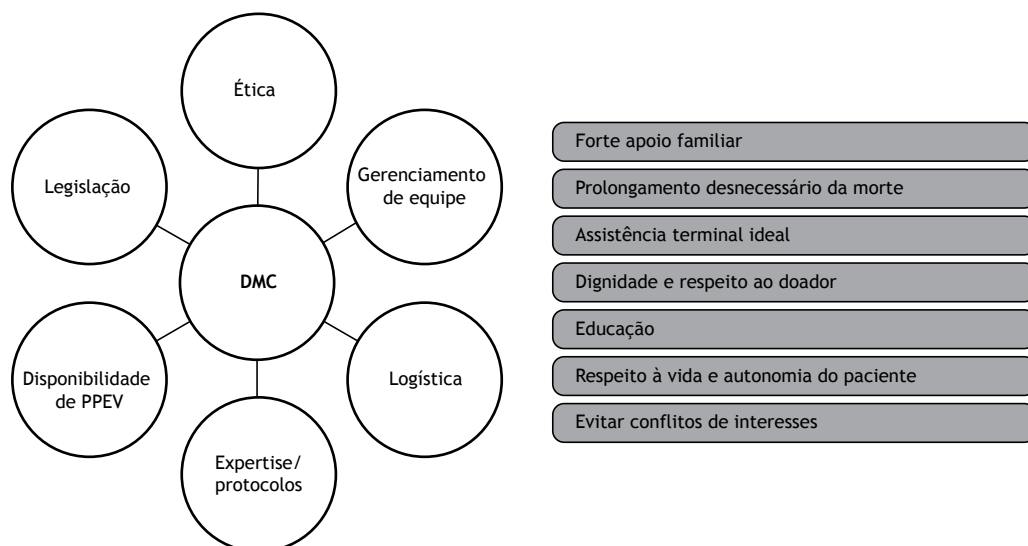


Figura 4. Possíveis obstáculos à implantação da doação após morte circulatória (DMC) e princípios fundamentais. PPEV: perfusão pulmonar ex vivo.

Há mais evidências a respeito das diferentes vias percorridas pela DMC e pela DME, demonstradas em perfis de expressão gênica. A DME aparentemente é mais comumente associada a perfis inflamatórios,⁽³⁰⁾ ao passo que a DMC apresenta assinaturas genéticas específicas do doador mais comumente associadas a apoptose e necrose.⁽³¹⁾

QUANTO TEMPO AS CÉLULAS PULMONARES CONSEGUEM SOBREVIVER SEM CIRCULAÇÃO?

Levando-se em consideração os princípios da DMC, uma questão fundamental a respeito desse processo de doação certamente é quanto tempo as células pulmonares conseguem sobreviver para que o órgão possa ser usado para transplante, já que a DMC implica um período durante o qual os pulmões permanecem sem circulação. Para abordar esse conceito crítico, é necessário compreender a fisiologia pulmonar e a capacidade específica dos pulmões de manter a viabilidade celular durante o TIQ. Embora esse tempo crítico possa prejudicar significativamente a função de órgãos como o fígado, o coração, o rim e os pulmões, estes últimos são capazes de manter a viabilidade celular quando há oxigênio nos alvéolos. Assim, mesmo na ausência de circulação, a ventilação dos pulmões torna-se essencial para a manutenção da viabilidade celular. Esse conceito é denominado preservação pulmonar aeróbica.⁽³²⁾

Após a parada circulatória, dados experimentais mostram que se pode tolerar um estado de atelectasia durante no máximo 60 min sem danos adicionais.⁽³³⁾ Nesse sentido, torna-se fundamental evitar o colapso e atelectasia dos pulmões, e sua prevenção parece atenuar a lesão isquêmica "quente".^(34,35) Além disso, a insuflação dos pulmões com oxigênio parece ser um componente fundamental da preservação, pois a manutenção de uma reserva de oxigênio nos alvéolos pode minimizar os efeitos do TIQ.⁽³⁶⁾

Com isso em mente, uma pergunta fundamental é quando as células pulmonares começam a morrer após a cessação da circulação. Em modelos experimentais com pequenos animais, a simples ventilação post-mortem dos pulmões com oxigênio pareceu atenuar a lesão isquêmica das células. Em ratos cujos pulmões não foram ventilados, a porcentagem de células inviáveis foi de 36%, 52% e 77%, respectivamente, 2, 4 e 12 h depois da morte. Resultados semelhantes foram observados em pulmões ventilados com nitrogênio. No entanto, cadáveres de ratos cujos pulmões foram ventilados com oxigênio apresentaram porcentagens muito menores de células pulmonares inviáveis nos mesmos momentos: 13%, 10% e 26%, respectivamente ($p < 0,01$), o que demonstra que a ventilação mecânica post-mortem com oxigênio pode retardar a morte celular.⁽³⁷⁾ O mesmo grupo de pesquisadores também mostrou que, 4-8 h depois da morte, a deterioração ultraestrutural foi significativamente atenuada nos ratos que receberam ventilação com oxigênio em comparação com aqueles cujos pulmões não foram ventilados.⁽³⁸⁾

Esses dados explicam como os pulmões de doadores em morte circulatória têm o potencial de manter a viabilidade celular após a cessação da circulação se houver ventilação/oxigênio, um tópico fundamental referente a esse tipo de doação para transplante clínico.

RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM TRANSPLANTE DE PULMÃO DE DMC

Foi publicada uma análise retrospectiva do registro de DCM da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT),⁽³⁹⁾ na qual foram destacadas as experiências de muitos centros e suas práticas no manejo da DMC, num total de 306 transplantes de pulmão entre janeiro de 2003 e junho de 2013. O grupo controle foi composto por doadores em morte encefálica disponíveis no mesmo período.

A maioria dos doadores em morte circulatória era da categoria III de Maastricht, e vários centros relataram os resultados obtidos com transplantes de pulmão de doadores em morte circulatória. Quando foram comparadas a DMC e a DME, não foram observadas diferenças significativas quanto à mortalidade em 30 dias (96% vs. 97%), mortalidade em 1 ano (89% vs. 88%) e sobrevida em 5 anos (61% vs. 61%).

Foi recentemente publicado um estudo de acompanhamento com o mesmo registro da ISHLT,⁽⁴⁰⁾ desta vez incluindo mais centros e pacientes submetidos a transplante de pulmão entre 2003 e 2017 (1,090 transplantes envolvendo doadores em morte circulatória), e constatou-se que a DMC e a DME apresentaram resultados equivalentes em longo prazo.

Esses dados mostram que a DMC pode ser um recurso seguro para diminuir a lista de espera de pacientes que precisam desesperadamente de um transplante de pulmão que lhes salve a vida. No entanto, esses relatos não incluíram dados perioperatórios críticos, tais como a incidência de disfunção primária do enxerto (DPE) e o tempo de permanência na UTI. A fim de abordar essas questões, a Tabela 1 apresenta uma revisão de experiências unicêntricas retrospectivas.

Esses dados compilados, segundo os quais a DMC categoria III de Maastricht foi de longe a mais usada, também não mostraram nenhuma diferença entre a DMC e a DME quanto à sobrevida em médio prazo (1 ano) e em longo prazo após o transplante de pulmão.^(25,41-45)

A DPE é, sem dúvida, um dos fatores críticos que podem influenciar o prognóstico de pacientes submetidos a transplante de pulmão e é graduada de acordo com a classificação da ISHLT.⁽⁴⁶⁾ Graus mais elevados de DPE, especialmente 72 h após o transplante de pulmão, são críticos. No entanto, não houve diferença entre a DMC e a DME quanto à incidência dessa complicação nesse momento específico. Além disso, o tempo de

permanência na UTI foi equivalente, e também não houve diferença entre a DMC e a DME quanto ao tempo de permanência hospitalar, exceto em um estudo,⁽⁴⁵⁾ no qual o tempo de permanência hospitalar foi maior no grupo DMC.

Alguns desses estudos também avaliaram a disfunção crônica do enxerto pulmonar (DCEP) e a síndrome da bronquiolite obliterante (SBO). De Oliveira et al.⁽⁴¹⁾ relataram taxas de 5 anos sem SBO de 72,3% para a DMC e de 58,0% para a DME ($p = 0,59$). Um ano após o transplante de pulmão, Van de Wauer et al.⁽⁴²⁾ relataram uma vantagem significativa no grupo DMC em comparação com o grupo DME. Rutters et al.⁽⁴⁴⁾ relataram uma tendência favorável em direção à DMC, com taxas de 5 anos sem DCEP de 79,2% para a DMC e de 67,8% para a DME ($p = 0,86$). Por outro lado, Sabashnikov et al.⁽⁴³⁾ relataram maior incidência de SBO pós-operatória no grupo DMC (23,5%) do que no grupo DME (11,7%; $p = 0,049$). Análises adicionais são necessárias para esclarecer a relação entre DMC e DCEP.

Krutsinger et al.⁽⁴⁷⁾ relataram seus resultados por meio de uma revisão sistemática e meta-análise e não observaram diferenças entre os grupos DMC e DME quanto à mortalidade em 1 ano, DPE e episódios de rejeição aguda. Mais recentemente e por meio da mesma abordagem, Palleschi et al.⁽⁴⁸⁾ não observaram diferenças entre a DMC e a DME quanto à sobrevida em 1 ano, taxa de DPE grau 2-3 e 1 ano sem DCEP, embora as complicações das vias aéreas tenham sido mais comuns no grupo DMC.

DILEMAS ÉTICOS

Em alguns países, a discussão a respeito do uso de DMC controlada é extremamente complexa porque envolve a retirada de terapias de suporte vital, a assistência terminal e a cessação de terapias fúteis.

Tabela 1. Dados perioperatórios — doação após morte circulatória vs. doação após morte encefálica para transplante pulmonar.

| Autor | Ano | Casos de DMC/DME | Sobrevida em 1 ano da DMC/DME, % | Sobrevida em 5 anos da DMC/DME, % | DPE da DMC/DME, % ^c | Tempo de permanência na UTI | Tempo de permanência no hospital |
|-------------------------------------|------|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------------|
| De Oliveira et al. ⁽⁴¹⁾ | 2010 | 18/282 | 88/87 | 81,9/63,3 | DPE grau 2 ou 3 em 72 h: 33,3/26,1 | 4/6 | 17/20 |
| Van De Wauer et al. ⁽⁴²⁾ | 2011 | 35/77 | 91/91 | 73/66 | DPE grau 3 em 72 h: 6/11 | 4/5 | 32/33 |
| Sabashnikov et al. ⁽⁴³⁾ | 2015 | 60/120 | 86,1/84,2 | 50,8/66,4 | DPE grau 3 em 72 h | 5/6 | 30/32 |
| Rutters et al. ⁽⁴⁴⁾ | 2017 | 59/331 | 87,3/90,9 | 70,9/78 | DPE mais alta < 72 h: 44,1/47,7 | 16,3/14,4 | 41,1/38,1 |
| Costa et al. ⁽⁴⁵⁾ | 2018 | 46/237 | 91/92 | 78/75 ^a | DPE grau 3 em 72 h: 13/17 | N/A | 22/18* |
| Qaqish et al. ⁽²⁵⁾ | 2021 | 180/1088 | N/A | 8,0/6,9 ^b | DPE graus 2 e 3 em 72 h: 15/17,2 e 13,9/9, respectivamente | 4,0 | 23/25 |

DMC: doação após morte circulatória; DME: doação após morte encefálica; e DPE: disfunção primária do enxerto. ^aÚltimo acompanhamento relatado: três anos após o transplante pulmonar. ^bValores expressos em forma de mediana da sobrevida em anos ($p = 0,79$). ^cEm conformidade com Snell et al.⁽⁴⁶⁾ *Estatisticamente significante.

De fato, em muitos casos, não há sequer legislação que discuta a DMC. Isso torna a disseminação desse processo de doação ainda mais desafiadora.

Embora a DMC categoria III de Maastricht seja a mais usada para transplante clínico, é preciso compreender que esse tipo de DMC, juntamente com a DMC categoria IV de Maastricht, envolve uma situação em que o potencial doador está tão gravemente doente que a morte é esperada, e isso não é fácil de aceitar, compreender e respeitar em muitos lugares onde há leis, preocupações éticas e crenças religiosas diferentes. Infelizmente, o resultado é que esse potencial conjunto de doadores torna-se limitado.

Esses limites “reguladores” também podem afetar outros tipos de DMC (DMC não controlada categorias I e II de Maastricht). No entanto, para que outros tipos de DMC sejam usados, outras questões precisam ser abordadas, tais como a compreensão da morte e da irreversibilidade das situações. Levar em consideração esse conceito no que tange à DMC não controlada, quando as coisas podem acontecer de forma abrupta, como, por exemplo, um doador que morra ao chegar ao hospital ou um doador que infelizmente morra após tentativas malsucedidas de ressuscitação, pode ser um desafio diferente para as famílias e toda a equipe envolvida na doação e transplante. Instruir toda a equipe envolvida no processo de doação parece ser fundamental para o desenvolvimento de um programa de DMC.⁽⁴⁹⁾ Do ponto de vista médico, o desafio é, sem dúvida, uma compreensão profunda do conceito de morte. O padrão tradicional de morte ainda é a cessação permanente da circulação e respiração.⁽⁵⁰⁾

Em virtude da natureza dos eventos que podem acontecer nesses processos de doação, é fundamental instruir a população e dar apoio às famílias quando estão enfrentando o momento mais desafiador de suas vidas, isto é, a perda de um ente querido. Assim, é essencial compreender a incerteza a respeito do momento da morte e reconhecer os esforços para otimizar a doação respeitando os limites éticos.

Outro ponto crítico é que a introdução da DMC não comprometa o número de potenciais doadores em morte encefálica. De fato, a DMC parece ter um impacto positivo no número de transplantes e aumentar o número de doadores em morte encefálica, possivelmente em decorrência de melhores políticas de encaminhamento de doadores, entre outros fatores, que podem desempenhar um papel nessa atividade.⁽⁵¹⁾

Muitas pessoas desejam doar seus órgãos se, infelizmente, vierem a óbito; entretanto, em última análise, a família desempenhará um papel significativo nessa decisão crítica, e o processo de DMC é diferente do processo convencional de DME.

A DMC é, acima de tudo, um esforço para salvar vidas e, às vezes, esse tipo de doação pode não ser bem-sucedido por vários motivos; por exemplo, quando a qualidade do órgão não é ideal ou quando o doador não apresenta parada cardíaca em tempo hábil após a retirada das terapias de suporte vital. No entanto,

mesmo as famílias de doadores em morte circulatória cuja doação não logrou êxito apreciam a tentativa de doação. As famílias relatam que os aspectos negativos da doação malsucedida são o desperdício de um órgão altamente necessário, a perda da oportunidade de honrar seu ente querido e a perda de uma maneira de aliviar a dor e a tristeza causadas pela perda de um ente querido.⁽⁵²⁾

Um processo de educação abrangente para os envolvidos nesses tipos de doações é necessário para evitar possíveis conflitos em qualquer etapa do processo de doação de órgãos. A educação é vital e deve ser adaptada adequadamente a cada componente da tomada de decisão e manejo da DMC. As percepções do processo podem diferir de acordo com a perspectiva da família e os profissionais envolvidos no processo de transplante.⁽⁵³⁾

AVANÇOS DA DMC: A DMC NÃO CONTROLADA

A aceitação progressiva da DMC tem sido importante para aumentar o número de transplantes e, conseqüentemente, salvar mais vidas. Para que essa discussão avance em direção à próxima fase, a DMC não controlada é, sem dúvida, uma área que precisa ser abordada, se levarmos em consideração o conjunto significativo de doadores nessas categorias.

Embora a DMC não controlada não tenha tido os desfechos esperados no passado,⁽⁵⁴⁾ dados recentes mostram resultados promissores⁽⁵⁵⁾ e demonstram alguns conceitos interessantes que podem ter contribuído para os desfechos relatados e podem, sem dúvida, beneficiar a DMC não controlada e ajudar a disseminá-la.

No tocante à preservação pulmonar, uma manobra simples como a insuflação pulmonar in situ com CPAP = 20 cmH₂O poderia assegurar um TIQ maior (que, na experiência dos autores,⁽⁵⁵⁾ foi de 2,8 h), criando um tempo crucial para que todo o processo de doação aconteça. Esse período de tempo é significativo para que os pulmões sejam privados de nutrição sanguínea e dependam da preservação aeróbica para a manutenção da viabilidade celular. Além disso, a PPEV foi de importância fundamental. Durante a doação não controlada, muitas lesões podem ocorrer nos pulmões, e a PPEV serviria para estratificar melhor pulmões que possam manter a função adequada. Com a expansão esperada do TIQ para a DMC não controlada, a PPEV torna-se uma ferramenta essencial para o aproveitamento dos órgãos.⁽⁵⁶⁾

Apesar dos resultados conflitantes obtidos com a DMC não controlada, a elaboração de protocolos-padrão para o manejo de doadores é fundamental para determinar melhor os desfechos, disseminando assim esse conjunto de doadores.⁽⁵⁷⁾

Preocupações éticas como a determinação da irreversibilidade da parada cardíaca, a prolongação da ressuscitação para além da futilidade e a determinação da morte, bem como a forma de abordar os familiares a respeito da DMC não controlada, são todas elas

áreas que precisam ser levadas em consideração para promover esse modo de doação.⁽⁵⁸⁾ No entanto, é inegável que essa modalidade pode ser um recurso valioso para pacientes em lista de espera para receber um transplante que lhes salve a vida.⁽⁵⁹⁾

Em suma, a DMC de fato pode ter um impacto significativo no número de transplantes. Os resultados clínicos até o momento mostram excelentes desfechos, pelo menos equivalentes aos da DME. Os obstáculos éticos, culturais e legislativos precisam ser abordados com mais profundidade em países como o Brasil, para

que essa valiosa fonte de doadores de órgãos possa ser plenamente utilizada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

PARS: desenho do artigo; redação e revisão do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito. DMMN, PJZT e MC: revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Pierre AF, Keshavjee S. Lung transplantation: donor and recipient critical care aspects. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):339-344. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000170507.55443.90>
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos [homepage on the Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; c2021 [cited 2021 Aug 1]. Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos Anual 2020. Available from: <https://site.abto.org.br/>
- Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(11):1183-1200. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(03\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(03)00096-2)
- Snell GI, Paraskeva M, Westall GP. Donor selection and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(3):361-370. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348464>
- Somers J, Rutten S, Verleden SE, Cox B, Stanzi A, Vandermeulen E, et al. A decade of extended-criteria lung donors in a single center: was it justified?. *Transpl Int*. 2015;28(2):170-179. <https://doi.org/10.1111/tri.12470>
- Date H. Update on living-donor lobar lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(5):453-457. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32834a9997>
- 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(2):261-274. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.02.006>
- Smith M, Dominguez-Gil B, Greer DM, Manara AR, Souter MJ. Organ donation after circulatory death: current status and future potential. *Intensive Care Med*. 2019;45(3):310-321. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05533-0>
- Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, Dominguez-Gil B, Frontera JA, Greer DM, et al. Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):305-315. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4191-5>
- Hodgson R, Young AL, Attia MA, Lodge JPA. Impact of a National Controlled Donation After Circulatory Death (DCD) Program on Organ Donation in the United Kingdom: A 10-Year Study. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3172-3182. <https://doi.org/10.1111/ajt.14374>
- Hernandez-Alejandro R, Wall W, Jevnikar A, Luke P, Sharpe M, Russell D, et al. Organ donation after cardiac death: donor and recipient outcomes after the first three years of the Ontario experience [published correction appears in *Can J Anaesth*. 2012 Jul;59(7):729]. *Can J Anaesth*. 2011;58(7):599-605. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9511-9>
- Manyalich M, Nelson H, Delmonico FL. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):136-141. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000486>
- Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1291-1325. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000958>
- Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749-759. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>
- Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893-2894.
- Shemie SD, Baker AJ, Knoll G, Wall W, Rocker G, Howes D, et al. National recommendations for donation after cardiocirculatory death in Canada: Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ*. 2006;175(8):S1. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060895>
- Gries CJ, White DB, Truog RD, Dubois J, Cosio CC, Dhanani S, et al. An official American Thoracic Society/International Society for Heart and Lung Transplantation/Society of Critical Care Medicine/Association of Organ and Procurement Organizations/United Network of Organ Sharing Statement: ethical and policy considerations in organ donation after circulatory determination of death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):103-109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0714ST>
- Saxena P, Zimmet AD, Snell G, Levvey B, Marasco SF, McGiffin DC. Procurement of lungs for transplantation following donation after circulatory death: the Alfred technique. *J Surg Res*. 2014;192(2):642-646. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.063>
- Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement [published correction appears in *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jul;39(7):734]. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(6):501-517. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.020>
- Healey A, Hartwick M, Downar J, Keenan S, Lalani J, Mohr J, et al. Improving quality of withdrawal of life-sustaining measures in organ donation: a framework and implementation toolkit. *Can J Anaesth*. 2020;67(11):1549-1556. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01774-6>
- Mooney JJ, Hedlin H, Mohabir PK, Vazquez R, Nguyen J, Ha R, et al. Lung Quality and Utilization in Controlled Donation After Circulatory Determination of Death Within the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1207-1215. <https://doi.org/10.1111/ajt.13599>
- Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Mason D, et al. Lung transplantation using controlled donation after circulatory death donors: Trials and tribulations. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):146-147. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.004>
- Kutsogiannis DJ, Asthana S, Townsend DR, Singh G, Karvellas CJ. The incidence of potential missed organ donors in intensive care units and emergency rooms: a retrospective cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1452-1459. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2952-6>
- Erasmus ME, van Raemdonck D, Akhtar MZ, Neyrinck A, de Antonio DG, Varela A, et al. DCD lung donation: donor criteria, procedural criteria, pulmonary graft function validation, and preservation. *Transpl Int*. 2016;29(7):790-797. <https://doi.org/10.1111/tri.12738>
- Qaqish R, Watanabe Y, Hoetzenecker K, Yeung J, Chen M, Pierre A, et al. Impact of donor time to cardiac arrest in lung donation after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(4):1546-1555. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.181>
- Levvey BJ, Westall GP, Kotsimbos T, Williams TJ, Snell GI. Definitions of warm ischemic time when using controlled donation after cardiac death lung donors. *Transplantation*. 2008;86(12):1702-1706. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181901f24>
- Levvey B, Keshavjee S, Cypel M, Robinson A, Erasmus M, Glanville A, et al. Influence of lung donor agonal and warm ischemic times on early mortality: Analyses from the ISHLT DCD Lung Transplant Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):26-34. <https://doi.org/10.1111/tri.12776>

- org/10.1016/j.healun.2018.08.006
28. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003;75(12):1928-1933. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000066351.87480.9E>
 29. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(1):83-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01593.x>
 30. Kang CH, Anraku M, Cypel M, Sato M, Yeung J, Gharib SA, et al. Transcriptional signatures in donor lungs from donation after cardiac death vs after brain death: a functional pathway analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):289-298. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.09.004>
 31. Baciu C, Sage A, Zamel R, Shin J, Bai XH, Hough O, et al. Transcriptomic investigation reveals donor-specific gene signatures in human lung transplants. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2000327. <https://doi.org/10.1183/13993003.00327-2020>
 32. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. The maintenance of aerobic metabolism during lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(3):492-501. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)34232-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)34232-1)
 33. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg*. 1998;228(6):788-796. <https://doi.org/10.1097/0000658-199812000-00010>
 34. Van Raemdonck DE, Jannis NC, Rega FR, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Extended preservation of ischemic pulmonary graft by postmortem alveolar expansion. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(3):801-808. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00627-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00627-9)
 35. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Flameng WJ, Lerut TE. Alveolar expansion itself but not continuous oxygen supply enhances postmortem preservation of pulmonary grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13(4):431-441. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(98\)00046-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(98)00046-3)
 36. Kuang JQ, Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, Verbeke EK, Flameng WJ, et al. Pulmonary cell death in warm ischemic rabbit lung is related to the alveolar oxygen reserve. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(4):406-414.
 37. D'Armini AM, Roberts CS, Griffith PK, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? I. Histochemical evidence of pulmonary viability after "death". *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(5):741-747.
 38. Alessandrini F, D'Armini AM, Roberts CS, Reddick RL, Egan TM. When does the lung die? II. Ultrastructural evidence of pulmonary viability after "death". *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(5):748-757.
 39. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1278-1282. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.015>
 40. Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, Cherikh WS, Snell G, Erasmus M, et al. Donation after circulatory death in lung transplantation-five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(12):1235-1245. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.007>
 41. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1306-1315. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.02.004>
 42. Van De Wauwer C, Verschuren EA, van der Bijl W, Nossent GD, Erasmus ME. The use of non-heart-beating lung donors category III can increase the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6):e175-e180. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.035>
 43. Sabashnikov A, Patil NP, Popov A-F, Soresi S, Zych B, Weymann A, et al. Long-term results after lung transplantation using organs from circulatory death donors: a propensity score-matched analysis†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):46-53. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv051>
 44. Ruttens D, Martens A, Ordies S, Verleden SE, Neyrinck AP, Vos R, et al. Short- and Long-term Outcomes After Lung Transplantation From Circulatory-Dead Donors: A Single-Center Experience. *Transplantation*. 2017;101(11):2691-2694. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001678>
 45. Costa J, Shah L, Robbins H, Raza K, Sreekandth S, Arcasoy S, et al. Use of Lung Allografts From Donation After Cardiac Death Donors: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(1):271-278. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.023>
 46. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.021>
 47. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):675-684. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.009>
 48. Palleschi A, Rosso L, Musso V, Rimessi A, Bonitta G, Nosotti M. Lung transplantation from donation after controlled cardiocirculatory death. Systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(1):100513. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2019.100513>
 49. Sills P, Bair HA, Gates L, Janczyk RJ. Donation after cardiac death: lessons learned. *J Trauma Nurs*. 2007;14(1):47-50. <https://doi.org/10.1097/01.JTN.0000264140.27428.ca>
 50. Bernat JL. Conceptual Issues in DCDD Donor Death Determination. *Hastings Cent Rep*. 2018;48 Suppl 4:S26-S28. <https://doi.org/10.1002/hast.948>
 51. Rao V, Dhanani S, MacLean J, Payne C, Paltser E, Humar A, et al. Effect of organ donation after circulatory determination of death on number of organ transplants from donors with neurologic determination of death. *CMAJ*. 2017;189(38):E1206-E1211. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161043>
 52. Taylor LJ, Buffington A, Scalea JR, Fost N, Croes KD, Mezrich JD, et al. Harms of unsuccessful donation after circulatory death: An exploratory study. *Am J Transplant*. 2018;18(2):402-409. <https://doi.org/10.1111/ajt.14464>
 53. Zimmermann CJ, Baggett ND, Taylor LJ, Buffington A, Scalea J, Fost N, et al. Family and transplant professionals' views of organ recovery before circulatory death for imminently dying patients: A qualitative study using semistructured interviews and focus groups. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2232-2240. <https://doi.org/10.1111/ajt.15310>
 54. Valdivia D, Gómez de Antonio D, Hoyos L, Campo-Cañaveral de la Cruz JL, Romero A, Varela de Ugarte A. Expanding the horizons: Uncontrolled donors after circulatory death for lung transplantation-First comparison with brain death donors. *Clin Transplant*. 2019;33(6):e13561. <https://doi.org/10.1111/ctr.13561>
 55. Healey A, Watanabe Y, Mills C, Stoncius M, Lavery S, Johnson K, et al. Initial lung transplantation experience with uncontrolled donation after cardiac death in North America. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1574-1581. <https://doi.org/10.1111/ajt.15795>
 56. Charles EJ, Hunter Mehaffey J, Huerter ME, Sharma AK, Stoler MH, Roeser ME, et al. Ex Vivo Assessment of Porcine Donation After Circulatory Death Lungs That Undergo Increasing Warm Ischemia Times. *Transplant Direct*. 2018;4(12):e405. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000845>
 57. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Crit Care*. 2015;19(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0985-7>
 58. Molina M, Domínguez-Gil B, Pérez-Villares JM, Andrés A. Uncontrolled donation after circulatory death: ethics of implementation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(3):358-363. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000648>
 59. Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, Fondevila C, Campo-Cañaveral de la Cruz JL, Domínguez-Gil B. Uncontrolled Donation After Circulatory Death: A Unique Opportunity. *Transplantation*. 2020;104(8):1542-1552. <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003139>