

Como eu faço

## Transplante de pulmão: morte cerebral e o potencial doador de órgãos.

Lung Transplantation: brain death and the potential multi-organ donor.

*Fernando D'Império<sup>1</sup>.*

### RESUMO

Transplante de órgãos é aceito como uma opção para doença orgânica terminal, em pacientes bem selecionados. Este estado é resultado de grandes avanços nos campos da imunologia, da tecnologia da terapia intensiva e da farmacologia. Entretanto, os sistemas de transplantes são, atualmente, vítimas de seu próprio sucesso, à medida que as listas de espera se alongam, em contraste com a disponibilidade de órgãos, que permanece estável, acarretando crescente número de mortes nestas filas de espera. A comunidade de transplante respondeu a esta situação revendo os critérios de aceitabilidade de doadores e desenvolvendo novas estratégias na obtenção de órgãos, como nos casos de captação após a parada circulatória ("non-heart beating organ donors"). Ainda outra possibilidade intensamente estudada é a xenotransplante, disponível apenas experimentalmente, mas bastante promissora para um futuro não muito distante. O propósito desta revisão é auxiliar na prática médica diária, de forma a incrementar o número de órgãos doados e diminuir as perdas de candidatos a doação de órgãos, por complicações potencialmente contornáveis.

**Descritores:** transplante de órgãos; doadores de tecidos; pulmão.

### ABSTRACT

Organ transplantation is now an accepted option for end stage organ disease in well selected patients. This position is a result of great advances in the field of immunology, critical care medicine and pharmacology. However, organ transplantation is now suffering from its own success as the number of patients in waiting lists is dramatically increasing the same is not happening with organ availability results in increasing number of mortalities while waiting for transplantation. Transplant community responses to this situation consist of reviewing the criteria for organ acceptability and developing new strategies to get organs as the called non-heart beating organ donors. Yet another modality of transplantation is being studied, but is available only experimentally, is the xenotransplantation. The purpose of this review is to help us in the everyday practice in order to be able to not waste any possible multi organ donor.

**Keywords:** organ transplantation; tissue donors; lung.

1. Professor Associado de Cirurgia Torácica da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio e Assistente Doutor da Divisão de Cirurgia Torácica do IDT-UFRJ Trabalho realizado após retorno de longa temporada em Toronto, Canadá. Dediquei três anos ao estudo experimental e clínico do transplante de pulmão, com participação em mais de 150 transplantes clínicos. Não existe qualquer outro interesse ou objetivo envolvido neste trabalho, além do desejo de difundir a prática de transplantes em nossa comunidade e na educação dos médicos potencialmente envolvidos neste complexo processo.

**Endereço para correspondência:** Fernando D'Império. Av Armando Lombardi 1000 - bloco 1- sala 313, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 2492 8210, Fax: 2493-0255. email: fdimperio@globo.com

Recebido em 11/06/2006 e aceito em 23/06/2006, após revisão.

Transplante de órgãos tornou-se uma opção de excelência no tratamento da falência terminal de órgãos, em pacientes bem selecionados. Tal posição foi conquistada após grandes avanços nas áreas de terapia intensiva, da imunologia e da farmacologia. Entretanto, o transplante de órgãos tornou-se vítima de seu próprio sucesso, à medida que o número de pacientes aguardando por um transplante excedeu, em muito, a disponibilidade de órgãos para doação, com crescentes taxas de mortalidade na fila de espera. A comunidade de transplante vem respondendo a esta carência de órgãos com a flexibilização dos critérios clínicos de inclusão de doadores de órgãos (doadores marginais, estendidos ou não ideais, ou seja, doadores que fogem um pouco dos critérios ótimos para a doação), com a aceitação de doadores após a parada cardíaca e a chamada doação intervivos.<sup>1</sup> Uma outra modalidade de transplantes, ainda em fase laboratorial, são os xenotransplantes.

O incremento do número de doadores e de efetivas doações envolve uma melhor compreensão da morte cerebral, seus processos fisiopatológicos, sua identificação e as estratégias envolvidas no equilíbrio clínico do doador. Também inclui um maior conhecimento dos programas de transplante existentes e seus resultados, além dos benefícios diretos e indiretos adquiridos pela sociedade com a disponibilização de procedimentos de alta complexidade e outros agregados.

Um programa de transplante de um determinado órgão não deve ser visto de forma isolada. Suas bases organizacionais, suas necessidades, seus modos de atuação e composição de equipes multi-profissionais os tornam muito semelhantes. A participação da comunidade leiga se faz essencial à medida que se constitui na origem dos doadores. Campanhas de educação geral sobre transplantes e seus conceitos envolvidos, esclarecimento de dúvidas e combate a mitos devem ser constantes. Devemos, ainda, observar que mesmo os próprios profissionais de saúde devem ser alvo de campanhas de esclarecimento e treinamento.

Inicia-se essa série com uma proposta mais abrangente, ao abordar um tema básico aplicável a todos os programas de transplante - o processo de morte cerebral e os cuidados avançados com o doador. O autor procura transmitir sua experiência, adquirida durante os últimos três anos no Canadá, trabalhando no Toronto General Hospital, um dos mais avançados e movimentados centros de programa de transplante múltiplo de órgãos, em especial pulmão, do mundo.

## O CONCEITO DE MORTE CEREBRAL

O conceito de morte cerebral iniciou-se em 1959 com a descrição do "coma *depassé*". Progressos na área de terapia intensiva proviram uma capacidade de manutenção e suporte, de modo a suportar as funções básicas do organismo por um período determinado, a despeito de um encéfalo não funcionando. Esta condição passou a ser conhecida, recentemente, como

"morte cerebral".<sup>2</sup> Entretanto, com o recrudescimento de questões éticas, morais, religiosas e legais, após o primeiro transplante cardíaco realizado na África do Sul, em 1968, a *Harvard Medical School* definiu critérios para a "morte cerebral" e constituiu a base médico legal para a utilização de órgãos destes pacientes. Este trabalho foi importante por oferecer uma definição conceitual de "morte cerebral", estabelecer critérios diagnósticos para que esta condição fosse reconhecida e por redefinir o estado de "morte", apesar do contínuo funcionamento de outros órgãos vitais.<sup>3</sup>

Morte cerebral foi conceituada como: déficit estrutural e/ou funcional do cérebro como órgão de função integradora e crítica ao organismo humano (Harvard, 1969).<sup>4</sup>

A seqüência de eventos durante esta fase vem demonstrando sua importância sobre o processo de transplante propriamente dito e um claro fator de risco para o receptor. Tais observações são comprovadas quando observamos transplantes com identidade HLA e nos casos de doação intervivos, onde o tempo de isquemia é otimizado.<sup>5</sup>

Morte cerebral é um processo complexo que altera a fisiologia de todos os sistemas orgânicos. Recentemente, foi reconhecido que a morte cerebral envolve uma série de perturbações neuro-humorais cíclicas, que incluem alterações bioquímicas e celulares que conduzem à disfunção múltipla de órgãos, repercutindo na qualidade do órgão transplantado (figura 1). Está claro que tanto as alterações iniciais quanto as tardias influem na viabilidade dos órgãos, ao comprometer sua perfusão, aumentando a lesão isquêmica.

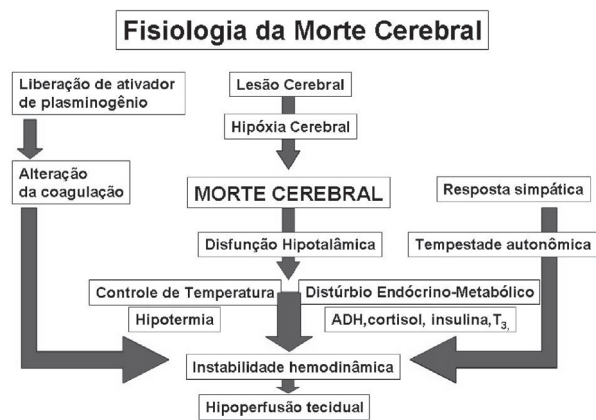


Figura 1: Esquema demonstrando os múltiplos processos envolvidos a fisiopatologia da morte cerebral.

O processo de morte cerebral inicia-se com o aumento de pressão intracraniana (PIC), devido à expansão volumétrica do conteúdo intracraniano. Durante esta expansão, o conteúdo líquórico é drenado e o retorno venoso é comprometido, elevando progressivamente a PIC. A hipóxia celular e o edema contribuem, ainda, para este aumento. Este processo culmina com a herniação trans-tentorial do tronco cerebral pelo

forâmen magno, que bloqueia por completo a via de única saída, elevando a PIC até o momento que interrompe completamente a circulação arterial encefálica, seguindo-se, então, a morte cerebral.<sup>2</sup>

Alterações hemodinâmicas são observadas durante estas alterações. Na fase inicial, ocorre uma diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, devida à atividade parasimpática secundária à elevação da PIC.

Quando a isquemia atinge o tronco cerebral, ocorre ativação simpática secundária ao acometimento do centro vagal cardiomotor na ponte (medula oblongata), com intensa elevação da pressão arterial decorrente da descarga adrenérgica, o reflexo de Cushing. Esta fase é conhecida como "tempestade adrenérgica" e tem a duração de minutos a horas.<sup>2</sup> Estes eventos traduzem a tentativa do organismo de restabelecer a comprometida circulação cerebral. Esta tentativa é mais intensa quanto mais agudo é o processo de morte cerebral. Interessantemente, é a presença de uma maior concentração de catecolaminas no coração, independente dos mecanismos descritos, o que pode ser muito importante na eventual função do enxerto cardíaco. Durante esta fase, encontramos desvio do metabolismo aeróbio às vias de metabolismo anaeróbico, aumento do cálcio intracelular, diminuição dos níveis de ATP, acúmulo de lactato, depleção de glicogênio hepático, geração de radicais livres de oxigênio e alterações das membranas mitocondriais.<sup>1</sup>

Progressão distal da isquemia leva a desativação simpática, com declínio da resistência vascular periférica significativa, com hipoperfusão tecidual.

A isquemia do tronco cerebral é seguida de uma intensa redução dos hormônios anteriores e posteriores da hipófise, especialmente em seu lobo anterior, decorrente do comprometimento do eixo hipotalamo-hipofisário.

A redução dos níveis do hormônio anti-diurético (ADH) é encontrada em cerca de 90% dos casos e está envolvida na manutenção do equilíbrio hemodinâmico e na estabilidade cardio-vascular, nesta fase. Sua manifestação mais óbvia é o *diabetes insipidus*. Porém este hormônio tem ação sinérgica com catecolaminas, na manutenção do tônus vasomotor e da integridade endotelial.

Distúrbio tireoidiano também está presente. O TSH encontra-se diminuído, assim como os níveis de T3. Este nível de hormônio encontra-se diminuído, às custas da elevação de metabólito do T4 pouco ativo, o rT3. Além disso, está presente uma redução da expressão periférica de receptores do T3. É discutível a relação dos diminutos níveis de T3, com a redução do metabolismo oxidativo e o grau de distúrbio miocárdico.<sup>2</sup>

Hormônios pancreáticos também se encontram alterados durante esta fase. Níveis elevados de insulina e peptídeo C são demonstrados, enquanto o glucagon está normal.<sup>1</sup>

O pulmão é um órgão altamente vulnerável às alterações hemodinâmicas descritas. Durante o período

de intensa descarga adrenérgica, o sangue é redistribuído e ocorre um aumento do retorno venoso ao ventrículo direito, o qual aumenta rapidamente seu débito, aumentando o fluxo pulmonar. Simultaneamente, a pressão de átrio esquerdo está elevada, devido a vasoconstricção periférica intensa, de tal forma que a pressão hidrostática capilar é muito aumentada, promovendo ruptura de capilares, com edema intersticial e hemorragia alveolar.<sup>2</sup> Tais alterações manifestam-se com desequilíbrio da ventilação perfusão e hipoxemia. Deve-se combater as áreas de atelectasia para diminuir o shunt e estimular secreção de surfactante, que se encontra diminuída no período pós-transplante.<sup>6-8</sup>

Por uma variedade de razões, incluindo a lesão original e os transtornos decorrentes da morte cerebral, distúrbios eletrolíticos estão sempre presentes. Hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia requerem imediata reposição. Hiperglicemia, normalmente, é decorrente de reposição hídrica deficiente; entretanto, existe alteração dos hormônios envolvidos em sua homeostase, além do quadro de insuficiência adrenal associado.<sup>9-13</sup>

Hipotermia é quase que universal e contribui para depressão miocárdica, anormalidades de coagulação, hipertensão pulmonar e instabilidade hemodinâmica.<sup>1,2,14</sup>

Em 1998, foi demonstrado que o estresse decorrente deste período conduz a dano orgânico grave, secundário à eliminação de citocinas e quimiocinas. Tais proteínas seriam responsáveis por órgãos "ativados" e menos viáveis. Um influxo leucocitário ao órgão pode ser demonstrado e atribuído a essa secreção de proteínas. Este aumento de imunogenicidade parece ser proporcional ao tempo de morte cerebral. Grosseiramente, entende-se por ativado o estado induzido por certas proteínas onde a expressão de moléculas de adesão (ICAM, VCAM) e antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLA) classe II DR estão aumentados, nas membranas do endotélio e leucócitos, tornando-os mais imunogênicos e sujeitos aos processos de rejeição imunológica no receptor.

## DIAGNÓSTICO DE MORTE CEREBRAL

Uma revisão sobre este assunto foge às propostas deste artigo, entretanto convém ressaltar alguns pontos fundamentais, já que conceitos médicos, éticos, legais e religiosos estão envolvidos.

Existem três definições diferentes para morte cerebral: morte cerebral completa, morte do tronco cerebral e morte neocortical. Por morte cerebral completa entende-se ausência irreversível de função do cérebro, do cerebelo e do tronco cerebral. Com a morte do tronco encefálico existe irreversível perda da função integradora com inconsciência, parada respiratória e instabilidade hemodinâmica subsequente. Entretanto, atividade cortical "agônica" pode ser demonstrada no EEG. A terceira definição não é aceita por incluir casos de vida vegetativa e anencéfalos.<sup>3,14,15</sup>

Antes da realização de qualquer teste armado para constatação de morte cerebral algumas condições devem ser satisfeitas:

1. O paciente deve encontrar-se numa situação decorrente de dano cerebral, não disfunção, irreversível de notória etiologia. Convém assinalar que estado de decorticação e decerebração não se adequam ao estado de morte cerebral. Outro ponto a considerar é a hipótese da desintegração somática após a morte encefálica, aonde vários relatos contraditórios vêm se avolumando na literatura médica. Contudo, isto vem apenas atestar a irreversibilidade do quadro.<sup>3,14</sup>

2. O paciente deve encontrar-se em coma profundo, excluindo-se:

- a. Uso de drogas depressoras;
- b. Hipotermia primária;
- c. Estados metabólicos potencialmente reversíveis.

3. O paciente deve estar sob ventilação mecânica.

4. Devem ser afastadas situações como: síndrome "locked-in", síndrome Guillain Barré, homem-medula, patologias demielinizantes, isquemia cerebral e encefalite de tronco cerebral.<sup>3,14</sup>

Dentre os exames clínicos para avaliação do tronco cerebral destacam-se:

- Pupilas fixas e não foto-reagentes (a midríase pode não estar presente);
- Ausência de reflexo corneano;
- Ausência do reflexo vestibulo-ocular (recomenda-se a observação por um minuto, após a irrigação do canal auricular com soro gelado);
- Ausência de resposta motora dentro da distribuição de enervação dos pares cranianos;
- Ausência de reflexo de tosse e do "gag reflexo";
- Ausência de movimentos respiratórios.

### TESTES COMPLEMENTARES PARA O DIAGNÓSTICO DA MORTE CEREBRAL

Os testes mais usuais são:

- Teste da apnéia;
- Angiografia cerebral;
- Eletroencefalografia;
- Eco-doppler transcraniano;
- Estudo do potencial evocado (somato-sensorial, visual, auditório).

Cabem algumas considerações sobre o teste de apnéia. O ventilador deve ser desconectado por um período de 10 minutos. Um cateter de fluxo contínuo de oxigênio a 6L/min deve ser instalado proximalmente ao tubo orotraqueal, para reduzir o risco de hipóxia. É essencial documentar a elevação dos níveis de PCO<sub>2</sub> arterial, de forma a validar o teste. Deve-se estar atento também aos pacientes retentores crônicos de CO<sub>2</sub>, que dependem da diminuição do oxigênio arterial para gerar estímulo respiratório.<sup>3</sup> Durante este teste, é comum presenciarmos certos movimentos de tronco e, até mesmo, membros ou esboço de movimentos respiratórios (reflexo de Lazarus).<sup>3,14</sup> São relatadas como complicações do teste: pneumotórax (especialmen-

te em crianças, devido ao posicionamento do catéter de oxigênio, muito distal no tubo traqueal), edema pulmonar, arritmia, hipotensão arterial, além de outros mais raros.

No Brasil, a resolução do Conselho Federal de Medicina 1.480, de 1997, relaciona os procedimentos para constatação da morte encefálica. A morte cerebral deve ser atestada clinicamente, por médicos não envolvidos no processo de transplante, em exames com 24 horas de diferença, seguido de um exame complementar, para a constatação inequívoca do quadro de irreversibilidade neurológica.<sup>16</sup> Os procedimentos relativos à manutenção do doador são custeados pelo SUS, com utilização de tabela de pagamentos específica.<sup>17</sup>

### SELEÇÃO DO DOADOR DE ÓRGÃOS

Considerações sobre o paciente com morte encefálica fizeram-se necessárias, para decidir-se sobre a real possibilidade de um paciente tornar-se um doador de órgão em potencial.

Quase que 80% dos casos são secundários a lesões traumáticas e acidentes vasculares encefálicos. Outras causas comuns são: tumores do SNC e uso de drogas e intoxicações.

A avaliação de um possível doador de órgãos e tecidos inicia-se com cuidadosa revisão da história clínica e social e exame físico, com atenção especial a sinais de malignidade, trauma e comportamento de risco. As contra-indicações ou critérios de exclusão para a doação de órgãos e tecidos estão listados no quadro 1. Exames laboratoriais sorológicos (quadro 2) são solicitados após o consentimento para doação ter sido assinado. Estabelece-se rotina de monitorização laboratorial, de acordo ao proposto no quadro 3.

Quadro 1: Critérios gerais de exclusão para doação de órgãos e tecidos.

Sepsis não tratada
Tuberculose em atividade
Infecção por HIV
Encefalite viral
Hepatite viral (existem exceções)
Síndrome de Guillain-Barré
Uso de drogas ilícitas intra-venosa
História de malignidade

Quadro 2: Exames sorológicos solicitados de rotina para o potencial doador.

Sífilis – VDRL	Venereal Disease Research Lab
Anti-HTLV I / II	Anticorpo anti-linfócito T linfotrófico vírus humano
Anti-HIV I / II	Anticorpo anti Vírus da imunodeficiência humano
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBcAb	Anticorpo contra o antígeno core da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra vírus da hepatite C
Anti-CMV	Anticorpo contra citomegalo vírus
Anti-EBV	Anticorpo contra o vírus Epstein-Barr
Toxoplasmose	Anticorpo contra Toxoplasma gondii
Observação	Teste sorológico da mãe no caso de doador menor de 18 meses ou no caso de aleitamento materno há menos de 18 meses. Atenção ao fator de hemodiluição e sua repercussão na aferição dos resultados laboratoriais.

Quadro 3: Monitorização do doador múltiplo de órgãos.

Eletrólitos [Na,K]	4 / 4 hr	
Uréia, Creatinina	4 / 4 hr	
Glicose	4 / 4 hr	
Hemograma completo	4 / 4 hr	
PTT, TAP, INR	4 / 4 hr	
Amilase	4 / 4 hr	
Testes de função hepática	4 / 4 hr	Bilirrubina, TGO, TGP, GGT, LDH, FAlc
Gasometria arterial	4 / 4 hr	intestino, pulmão
Troponina, CK, CK-MB	4 / 4 hr	coração
PVC, PAD, PAP, PAWP, CI, SVR, PVR *		coração, pulmão, intestino
Clearance de creatinina		rim
Altura / peso		fígado, intestino, cora
Diâmetro abdominal		fígado
Anatomia Patologia		rim, fígado, pulmão
Cultura urina, escarro e sangue		
Raio X tórax AP	12 / 12 hr	coração, pulmão
Eletrcardiograma (ECG)		coração
Ecocardiografia 2D		coração, pulmão, intestino
Coronariografia		coração
Balanço hídrico	1 / 1 hr	coração, pulmão
Capacidade Pulmonar Total (CPT)		pulmão
Recrutamento pulmonar (30mmHg por 30secs) ABG após 10min em PEEP 5 / FiO <sub>2</sub> 1,0	3 / 3 hr	pulmão

\* PVC: pressão venosa central, PAD: pressão de átrio direito, PAP: pressão de artéria pulmonar, PAWP: pressão de artéria pulmonar encunhada, CI: índice cardíaco, SVR: resistência vascular sistêmica, PVR: resistência vascular pulmonar.

### CRITÉRIOS DE SELEÇÃO ESPECÍFICOS PARA A DOAÇÃO/CAPTAÇÃO DOS PULMÕES

Critérios específicos para o aproveitamento dos pulmões de um eventual doador devem ser considerados. Resumidamente são eles: classificação sangüínea, tamanho do órgão (capacidade total prevista), história de tabagismo, história pregressa de doença pulmonar, função pulmonar (gases arteriais), aspecto radiológico, achados broncospícos e inspeção cirúrgica. Tipicamente, um doador de pulmão corresponde aos critérios estabelecidos para um doador ideal (tabela 1). A flexibilização dos critérios de aceitação (doador estendido, não ideal ou marginal) é uma contra medida à escassez de órgãos, frente à crescente lista de espera por doadores de pulmão.

Tabela 1: Avaliação do doador de pulmão.

	IDEAL	EXTENDIDO
Idade	< 55 anos	> 55 anos
Grupo sangüíneo	identidade	compatibilidade
Tabagismo	não fumante (<20m.a)	< 30 maços/ano
Radiografia de tórax	normal	anormal
Trauma torácico	ausente	presente
Broncoscopia	normal	anormal
PaO <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> 1,0, PEEP 5cmH <sub>2</sub> O)	> 300mmHg	> 300mmHg
Cirurgia torácica anterior	não	?
Secreção purulenta à broncoscopia	ausente	presente
Gram do escarro	negativo	positivo
Sinais de aspiração gástrica	não	não

A idade do doador não consiste em fator de risco, isoladamente, porém correlaciona-se negativamente com a duração do período de isquemia, aonde se verifica aumento da mortalidade.<sup>18</sup>

A utilização dos gases arteriais, como critério de seleção, merece consideração acerca de uma utilidade pontual. Este método nos traduz, apenas, uma boa condição de troca gasosa naquele exato instante. Porém, não se constitui em um bom "marcador" para um bom enxerto. É comum encontrarmos bons índices de oxigenação arterial (alta PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>) em pulmões não adequados para transplante.

O exame radiográfico do tórax é essencial para a avaliação do doador. Procuram-se condições óbvias, que precludiriam a utilização posterior do órgão, como doenças pulmonares prévias. A presença de infiltrados, edema e atelectasia deve ser julgada, individualmente, em correlação com todos os achados de história clínica e demais exames complementares, incluindo achados broncospícos.

A presença de secreção purulenta em vias aéreas distais não contra-indica o transplante; o mais importante é a quantidade de segmentos acometidos e o volume drenado. Convém utilizar cobertura antibiótica profilática, até elucidação microbiológica, incluindo a controversa antibioticoterapia profilática no doador.

Como já mencionado, o tamanho do órgão do receptor deve ser semelhante ao do doador. A capacidade total pulmonar prevista é o método mais utilizado para assegurar que um órgão grande demais para se adequar à caixa torácica do receptor seja transplantado, assim como o inverso, método de cálculo demonstrado na tabela 2. No caso de um órgão subdimensionado para o receptor (ainda mais importante nos transplante lobares), criaremos problemas de câmara pleural residual e dificuldades de manutenção da expansibilidade do enxerto. No caso de um enxerto grande para a cavidade torácica, teremos a possibilidade de uma cirurgia redutora de volume, para evitarmos a atelectasia pós-operatória, assim como o tamponamento cardíaco.

Tabela 2: Cálculo da capacidade pulmonar total (CPT).

CPT	Homens	Mulheres
Roberts, 1992	$7,956x(h) - 6,948$	$7,107x(h) - 6,435$
Grimby, 1963	$6,92x(h) - 0,017x(kg) - 4,30$	$6,71x(h) - 0,015x(kg) - 5,77$
Goldman, 1959	$0,094x(h) - 0,015x(a) - 9,167$	$0,079x(h) - 0,008x(a) - 7,49$

h – altura em metros, kg – peso em quilos, a – idade em anos.

A relação entre tabagismo e doença pulmonar é bem conhecida. Ao flexibilizarem-se os critérios de aceitabilidade, no tocante ao tabagismo, deve-se ressaltar a possibilidade proporcional de transplantar-se pulmões acometidos de hiperreatividade brônquica, hipersecreção, doença distal de vias aéreas e, mesmo, tumores já presentes ou que virão a se manifestar, com a facilitação pela imunossupressão.

A asma brônquica induz a remodelação de vias aéreas, que pode comprometer a função do enxerto, a curto e longo prazo. Porém, tais afirmações ainda necessitam de comprovação.<sup>18</sup>

Outro dois aspectos que ainda merecem esclarecimento estatístico seguro consistem no tempo de ventilação mecânica e na causa *mortis* do doador.<sup>18</sup>

O exame broncoscópico encontra-se normal em apenas um terço dos casos. Esta anormalidade deve ser encarada com muito cuidado, pois refletirá sobre a função do órgão no eventual receptor. Sinais de infecção (edema e hiperemia de mucosa brônquica, presença de secreção purulenta, localização proximal ou distal, quantidade e número de segmentos acometidos, drenagem contínua) e aspiração de conteúdo gástrico devem ser pesquisados com cuidado. O risco de deterioração da troca gasosa é bastante grande, diante da presença de comprometimento parenquimatoso por infecção. Não devem ser aceitos aqueles pulmões com sinais de aspiração. A realização de lavado broncoalveolar, para estudo bacteriológico, será bastante útil para guiar a antibioticoterapia do receptor, no período pós-operatório imediato.

A utilização de órgãos marginais deve ser avaliada em conjunto com o estado do pulmão do doador, a doença básica do receptor, a gravidade de seu caso e o procedimento proposto para o transplante (bilateral, unilateral ou lobar), além da compatibilidade de tamanhos.

## TRATAMENTO DO POTENCIAL DOADOR DE ÓRGÃOS

Considerações sobre a potencial doação de órgãos devem começar, precocemente, em todo paciente em terapia intensiva, pois ao momento da morte cerebral há inversão de prioridades, para a manutenção de órgãos para transplante a despeito da lesão neurológica, momento em que o conhecimento da fisiopatologia da morte cerebral se faz essencial. É importante o contínuo envolvimento do pessoal de terapia intensiva, já que isto refletirá sobre os receptores. Neste contexto, uma monitorização específica se faz necessária, muitas vezes ainda mais agressiva, já que tal abordagem favorece o aproveitamento de órgãos.<sup>19</sup>

A manutenção do potencial doador inclui o desafio da estabilidade hemodinâmica. Arritmias atriais e ventriculares podem estar presentes e devem ser tratadas, não constituindo contra-indicação à utilização cardíaca, por si só. Anormalidade de motilidade de parede ventricular é freqüente, especialmente a do ventrículo direito, assim como algum grau de movimento paradoxal do septo interventricular. Acrescenta-se que cerca de 87% dos portadores de morte cerebral evoluem com arritmia cardíaca maligna, em menos de 72 horas. A importância da falência ventricular direita é avaliada no peri-operatório, observando-se a pronta recuperação à inspeção pelo cirurgião. Hipovolemia é uma manifestação universal e deve ser tratada, não devendo ser subestimada com a apreciação de edema pulmonar. Objetivos gerais na manutenção cardiovascular incluem: pressão arterial sistólica acima de 90mmHg, freqüência cardíaca em torno de 100bpm e pressão venosa central entre 8-10mmHg. Tais valores devem ser atingidos com reposição volumétrica e aminas, se necessário. Inicialmente preconiza-se infusão salina de 500mL/15min, seguida de reposição das perdas urinárias. Possivelmente tal volume não é tolerado pelo potencial doador de pulmão, no qual restringe-se a 100ml/hr de solução salina. No caso de simpatectomia decorrente da morte cerebral, o uso de vaso constritor está indicado. A vasopressina parece ser mais efetiva e de menor associação com arritmias cardíacas. Chama-se atenção para ocasionais situações de denervação funcional do coração, onde a resposta à atropina está comprometida. Nestas ocasiões, cronotrópicos (dopamina ou isoproterenol) ou, mesmo, marca-passo temporário devem ser utilizados.<sup>1</sup>

Todos os possíveis doadores requerem ventilação mecânica. O objetivo é a manutenção de uma saturação arterial de oxigênio superior a 90%, com uma pressão parcial arterial superior a 60mmHg. Procura-se manter uma fração inspiratória em torno de 40%, com pressões inspiratórias baixas. Normalmente utilizam-se respiradores ciclando a pressão, como opção protetora ao barotrauma. Procura-se não ventilar o potencial doador com altas pressões máximas (PIP), alto volume corrente (entre 6 a 8mL/Kg) e alto PEEP (<7,0cmH<sub>2</sub>O).

Anormalidades hidro-eletrolíticas são comuns. As mais freqüentes são: alcalose respiratória, hipocalcemia, hipercalemia, hipernatremia, hipofosfatemia e acidose metabólica. *Diabetes insipidus* é a causa mais comum de hipernatremia. A reposição de água deve seguir ao cálculo do déficit de água livre  $(((Na-140)/140) \times (\text{peso}) \times (0,6))$ . Alcalose é resultado da terapia ventilatória para combate à elevação da PIC. Pode acarretar disfunção cardíaca, potencializada pelas alterações do cálcio, fosfato e magnésio. Acidose metabólica não apenas indica hipoperfusão tecidual, mas sinaliza para possível disfunção cardíaca associada. Aumento do anion gap e acúmulo de lactato são indicativos de baixa perfusão tecidual, como se sabe.<sup>20</sup>

A necessidade de suplementação com corticóides é controversa. Como discutido anteriormente, o estado de morte cerebral envolve um processo inflamatório em progressão. A utilidade do corticoide nesta situação foi demonstrada por Follete, em 1998, onde se constatou melhora da oxigenação e melhor aproveitamento dos pulmões disponíveis. Preconiza-se, assim, a suplementação única com 1g de metilprednisolona IV (15mg/Kg).

A coagulopatia deve ser considerada e tratada, em todos os doadores. Plaquetas, plasma fresco ou crioprecipitado freqüentemente são necessários e devem ser administrados prontamente.

Protocolo da UNOS (*United Network for Organ Sharing*) para cuidados com doador cardio-torácico são:

### 1. Hemodinâmica;

- a. Ecocardiograma para todos;
- b. Cateter de Artéria Pulmonar para aqueles dependentes de aminas ou Fração de Ejeção (EF) <45%;
  - i. Pressão venosa central (PVC) <12mmHg
  - ii. Pressão capilar pulmonar encunhada (PCWP) <12mmHg
  - iii. Resistência vascular sistêmica (SVR) 800-1200 dybe/sec/cm<sup>5</sup>
  - iv. Índice cardíaco >2,5 L/min/m<sup>2</sup>
  - v. Índice LSVI >15
  - vi. Dopamina <10mcg/kg/min

### 2. Balanço hidro-eletrolítico;

- a. Na<sup>+</sup> <150mEq/dL
- b. K<sup>+</sup> >4,0mEq/dL
- c. Leve hiperventilação (pCO<sub>2</sub> 30-35mmHg)
- d. Ressuscitação
  - i. Preferência a colóides
    1. Albumina se PT e PTT estiverem normais
    2. Plasma fresco se alterados
    3. Concentrado de hemácias mantendo PCWP 8-12mmHg e Hgb >10,0g/dL.

### 3. Ventilação;

- a. Volume corrente 10-15mmHg
- b. Pressão em via aérea máxima <30 mmHg
- c. pCO<sub>2</sub> 30-35mmHg

### 4. Reposição Hormonal;

- a. Tri-iodotironina (T3): 4mcg em bolus, 3mcg/hr em

infusão contínua ou tetra-iodotironina 20µgIV, seguido de 10µg/h IV

b. Vasopressina: 1U em bolus; 0,5-4,0u/h IV (manter SVR 800-1200)

c. Metilprednisolona: 15mg/kg bolus (repetir a cada 24hs)

d. Insulina: dripping com no mínimo 1U/h, mantendo glicose 120-180mg/dL.

## RECOMENDAÇÕES GERAIS:

### I. Monitorização e Suporte Hemodinâmico

A deterioração da função cardio-vascular, associada à hipertensão intracraniana, variará com a velocidade da elevação da PIC, o tempo após a herniação e a etiologia da lesão cerebral.

O suporte cardio-vascular hemodinâmico pressupõe euvolemia e é traduzido por um conjunto de aferições, onde nenhum dado isolado deve dirigir a terapia. Aceita-se que a escalada de suporte seja acompanhada por uma escalada na monitorização.

São parâmetros de monitorização aceitos: linha arterial e linha central.

São alvos hemodinâmicos: PAM >70mmHg; PAS >100mmHg; FC >60bpm e <120bpm e PVC 6-10mmHg. Manutenção da pressão arterial (PAS >100mmHg, PAM >70mmHg).

Devido ao risco de deterioração rápida após a morte encefálica, agentes de curta duração são preferíveis. A hipertensão arterial, durante o uso de vasopressores ou inotrópicos, tem correção, preferencialmente, com o ajuste das doses. Caso o uso de anti-hipertensivos se faça necessário, deve-se preferir a nitroglicerina (evitar nitroprussiato pela síndrome de roubo coronariano) e/ou labetalol ou esmolol 100-500µg/kg bolus IV, 100-300µg/kg/min.

Nos pacientes com alguma instabilidade hemodinâmica sugere-se a monitorização da saturação venosa central ou mista. Ajustes devem ser realizados com objetivo de mantê-la acima de 60%. Ressalte-se que a tendência deve ser mais valorizada que uma medição isolada.

Recomenda-se a monitorização do lactato sérico, onde qualquer anormalidade deve ser investigada e corrigida.

A cateterização de artéria pulmonar não é preconizada de rotina. Apesar da tendência à diminuição do uso do Swan-Ganz em terapia intensiva, o paciente em morte cerebral é um caso bem distinto, onde encontramos total desarranjo da fisiologia cardiovascular. Está indicada, entretanto, quando encontramos uma fração de ejeção <40% à ecocardiografia bidimensional ou em pacientes que requeiram dopamina acima de 10µg/kg/min, dois vasopressores onde um não seja vasopressina (droga de escolha onde a dose máxima não deve ultrapassar 2,4U/h) ou nos casos de persistência da instabilidade cardiovascular. Chama-se atenção que a dopamina não é o vasopressor de escolha, nem mesmo de segunda linha, lugar ocupado pela norepi-

nefrina, epinefrina ou fenilefrina, onde doses acima de 0,2µg/kg/min devem ser usadas com muita cautela. Recomenda-se PCWP 6-10, CI >2,4L/min-m<sup>2</sup>, SVR 800-1200 dinas/sec-seg).<sup>5</sup>

## II. Controle Glicêmico e Nutrição

Recomenda-se controle glicêmico (alvo de 4-8mmol/L), por meio da infusão contínua de insulina. Não se deve interpretar esta condição como contra-indicação à doação de células das ilhotas de Langerhans; quando houver qualquer suspeita os níveis de hemoglobina A1C devem ser aferidos.

Suporte calórico proteico deve ser realizado com solução de glicose IV e alimentação enteral, que é interrompida ao momento da entrada no centro cirúrgico. Não se indica nutrição parenteral.

## III. Diabetes Insipidus e distúrbios hidro-eletrolíticos ácido-base

*Diabetes Insipidus* pode ser definido como débito urinário acima de 4ml/kg/hr, associado a sódio sérico >145mmol/L e osmolaridade >300mosM com osmolaridade urinária <200mosM. Para diagnóstico diferencial, levamos em conta os dados laboratoriais, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Valores laboratoriais no diagnóstico diferencial da diabetes insipidus.

	Diabetes Insipidus	Manitol	Ambos
Osmalalidade	> 292mosm/kg	> 292mosm/kg	> 292mosm/kg
Gap osmolar	5-10mosm/kg	10mosm/kg	> 10mosm/kg
Débito urinário	> 4ml/kg	> 4ml/kg	> 4ml/kg
Na <sup>+</sup> sérico	> 150mmol/l	> 150mmol/l	> 150mmol/l
Na <sup>+</sup> urinário	> 10mmol/l	50-70mmol/l	10-50mmol/l
Gravidade específica	< 1010	1020	< 1010-1020
Osmolalidade U	<300mosm	= osmolalidade soro	variável

Vasopressina é o tratamento de escolha, em especial se associado à instabilidade hemodinâmica; suas doses usuais compreendem 0,25µg a 1,0µg a cada 6 horas, para crianças, ou 1-4µg seguido de 1-2µg a cada 6 horas, para adultos. O objetivo é manter a natremia entre 130 a 150mmol/L e o débito urinário entre 0,5 e 3,0mL/kg/h.

Níveis séricos de sódio, cálcio, potássio, fosfato e magnésio devem ser acompanhados e mantidos dentro da normalidade.

## IV. Terapia Hormonal Combinada

Terapia hormonal combinada é definida como o uso de hormônio tireoidiano, vasopressina e metilprednisolona, sendo recomendada sua utilização em todos os doadores com fração de ejeção de VE <40% ao ecocardiograma 2D; entretanto sua utilização, nos demais doadores, requer considerações.

Dados da UNOS, obtidos de um grande estudo retrospectivo com 18.726 pacientes com morte cerebral, sugerem um substancial benefício obtido com este tratamento, com um mínimo de risco e com maior aproveitamento de órgãos, além de maior sobrevida dos enxertos.

A utilização de corticóide é defendida por todos os centros transplantadores de pulmão, pelos seus efeitos imunomodulatórios.

## V. Transfusões

As seguintes condutas, diante dos níveis de hemoglobina, plaquetas e parâmetros de coagulação, são sugeridas.

- Hemoglobina entre 90 e 100g/L é o nível mais apropriado para otimizar funções cardiopulmonares. Entretanto, níveis limitrofes de 70g/L correspondem aos níveis mais baixo na manutenção de doadores de órgãos. Efeitos adversos incluem a ativação inflamatória sistêmica, especialmente relacionada à idade do sangue estocado. Em especial nos doadores de pulmão, deve-se considerar a reposição criteriosa com cristalóide não Ringer. Nos casos onde se faça necessária a transfusão, dá-se preferência a sangue depletado de leucócitos, para evitar a contaminação pelo citomegalovírus.

- Não há limites definidos para número de plaquetas, INR ou PTT, sendo o paciente tratado de acordo com a apresentação clínica.

- Sangue para testes sorológicos deve ser colhido antes de eventual transfusão, sempre que possível.

## VI. Estudos microbiológicos e antibioticoterapia profilática

Culturas de sangue positivas não são contra-indicações a doação de órgãos, entretanto antibioticoterapia apropriada deve ser iniciada, nos casos de infecção presumida ou comprovada. Até a presente data, não existe um tempo mínimo para tratamento anterior à captação de órgãos que possa ser dita mais segura. Culturas sangüíneas devem ser repetidas diariamente.

Do mesmo modo, não há suporte para a utilização de terapia antimicrobiana empírica, em doadores de órgãos.

## RECOMENDAÇÕES ÓRGÃO ESPECÍFICAS:

**VII. Coração:** como já referido, a avaliação mínima consiste em ECG e ecocardiografia bidimensional, este último após a rescucitação do potencial doador. Caso a fração de ejeção esteja menor que 40%, a instalação de monitorização invasiva está indicada. Este catéter não se destina a monitorização exclusiva e, sim, a avaliar a função cardio-pulmonar e fornecer informações para decisão adequada, quanto a aceitabilidade destes órgãos.

Monitorização sorológica também constitui um instrumento importante, sendo a troponona I ou T medidas a cada 12 horas.

Quando possível, a coronariografia está sempre indicada. Casos especiais são aqueles em que a idade do doador é avançada (masculino >55 ou feminino >60 anos), há presença de mais de 3 fatores de risco para doença coronariana (fumo, hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia, alta massa corporal >32, história familiar, história de doença coronariana, isquemia no ECG, anormalidades na parede anterior à ecocardiografia e baixa fração de ejeção) ou história de uso de cocaína. A utilização de enxerto com doença coronária



varia, de centro para centro, sendo a realização de intervenções percutâneas ou bypass coronariano julgado caso a caso.

**VIII. Pulmões:** oximetria de pulso, gases arteriais seriados, aspiração de tubo traqueal, raio X de tórax, broncoscopia e lavado bronco alveolar são rotinas estabelecidas, na maioria dos centro transplantadores.  $FiO_2$  deve ser regulada, para garantir  $SO_2 >95\%$ ,  $PaO_2 >80$  e VC 8-10cmH<sub>2</sub>O. O PEEP ideal seria algo em torno de 5mmHg, com uma  $PaCO_2$  35-45mmHg.

Rotação do paciente a cada duas horas pode ser interessante, especialmente nos casos de difícil oxigenação, associado a intensificação de aspiração traqueal, fisioterapia e manobras de recrutamento alveolar (PEEP 15mmHg por 30 segundos ou PIP de 30mmHg por 30 segundos).

Não existem limites inferiores de  $PaO_2$  que precludam a utilização dos pulmões, situações onde o bom senso predomina; entretanto, nos casos de doação unilateral de pulmão (injúria unilateral de pulmão), a  $PvO_2$  deve ser avaliada, para se certificar da boa função contra-lateral.

Ventilação protetora, ou seja, baixos volumes correntes, traduz-se em benefício para pacientes portadores de SARA; porém não existem dados específicos para doadores de órgãos.

Com a broncoscopia e o lavado bronco-alveolar ter-se-á informações significativas quanto ao estado séptico do pulmão. O exame de Gram ou cultura deve nortear o tratamento. Antibioicoterapia profilática é praticada nos casos de alto risco para bronco-pneumonia; entretanto, não existe dados comprovando sua utilidade. Os antibióticos nefrotóxicos devem ser evitados.

**IX. Fígado:** doadores de fígado em potencial devem ser investigados quanto a história de icterícia, hepatite, alcoolismo. Deve ter aferidos os níveis de TGO (transaminase glutâmico oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), fosfatase alcalina, GGT (gama glutamil transferase), INR (relação internacional normalizada) e tempo de protrombina, a cada 6 horas.

Atualmente, não há limites dos níveis de transaminases aceitáveis, assim como a necessidade de ultrassom abdominal pré-operatório, definidos entre os centros transplantadores. A biópsia hepática encontra-se indicada, nos casos de peso acima de 100Kg, ou índice de massa corporal  $>30$ , ou no caso de positividade de anticorpo contra vírus da hepatite C.

**X. Rim:** os rins são, geralmente, considerados próprios para doação quando apresentam um clearance de creatinina superior a 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> e sedimentoscopia normal. De forma semelhante ao aplicado na avaliação hepática, não é exigência a realização de ultrassom abdominal renal pré-operatório. Certas situações exigem avaliação histopatológica do parênquima renal e são elas: idade acima de 65 anos

ou, creatinina acima de 133µmol/L, hipertensão, diabetes ou urinálise anormal.

## EXPANDINDO AS POSSIBILIDADES DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Não seria possível finalizar uma revisão como esta sem abordar dois temas bastante importantes no contexto da doação de órgãos: a doação intervivos e a doação depois da parada cardíaca. Ambas as abordagens são variantes destinadas a compensar a escassez de doadores.

A doação intervivos é bastante aplicada no transplante renal, hepático, pulmonar e cardíaco, quando é aceito o chamado transplante dominó, ou seja, o transplante do bloco coração pulmão para um receptor, cujo coração saudável é transplantado para um terceiro paciente. Apresentam importantes características que os tornam bastante convenientes como: maior compatibilidade HLA em potencial, menor tempo de isquemia do enxerto e possibilidade de transplante em melhores condições clínicas, já o que receptor não é obrigado a enfrentar longas filas de espera.<sup>21</sup>

O número de doadores convencionais vem diminuindo em razão de dois fatores principais: o menor número de pacientes que vem a falecer de trauma e eventos cerebro-vasculares, em virtude dos significativos progressos na área de terapia intensiva, e pelo fato de que os meios diagnósticos tornam-se cada vez mais específicos, diminuindo o número de pacientes que se encaixam nas especificações. A parada cardio-circulatória sobrevem à retirada do suporte nas unidades de terapia intensiva, em uma parcela significativa de pacientes que não atendem aos critérios de morte cerebral. A utilização destes órgãos é dependente da extensão do tempo da chamada isquemia morna, isto é, o tempo até que o órgão seja irrigado com solução de preservação. Apenas aqueles classificados como categoria 3 ou 4 na classificação de Maastricht (quadro 4) estariam aptos para doação de órgãos.<sup>22-24</sup> Um aprofundamento nas técnicas envolvidas ultrapassa os propósitos desta revisão e o leitor interessado poderá encontrar uma extensa lista de referências, nos sites de pesquisa médica.

Quadro 4: Classificação de Maastricht (1995) para doadores após parada cardíaca.

Categoria 1	Morto a chegada ao hospital
Categoria 2	Ressuscitação sem sucesso
Categoria 3	Parada cardíaca aguardada
Categoria 4	Parada cardíaca em doador com morte cerebral
Categoria 5	Parada cardíaca não esperada em paciente crítico

Em conclusão, o aumento significativo das listas de espera por órgãos e a escassez de órgãos disponíveis levamos a um esforço para aprimorar as técnicas existentes de captação e preservação, assim como ao desenvolvimento de novas medidas para seu aproveitamento, de forma a reduzir a mortalidade nas filas de espera, que são sempre uma sombra nos programas de transplantes.

## REFERÊNCIAS

1. Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC, Schoeder R. Organ donation and treatment of the multi-organ donor. *Curr Probl Surg* 2003;40:266-310.
2. Joost A.B., Ploeg R.J. Effects of brain death on donor viability. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:75-82.
3. Elliot JM. Brain death. *Trauma* 2003;5:23-42.
4. Committee of the Harvard Medical School. Brain Death. Harvard Medical School. 1969.
5. Siebels M, Theodorakis J, Schmeller N et al. Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2648-54.
6. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:490-511.
7. de Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:629-31.
8. de Perrot M, Keshavjee S. Lung transplantation. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:443-62.
9. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:3-10.
10. Lloyd-Jones H, Wheeldon DR, Smith JA, Potter CD, Wallwork J, Large SR. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantation. *AORN J* 1996;63:416.
11. Lloyd-Jones H. Attitudes of nurses to donor organ retrieval and visiting surgical teams. The Papworth experience. *Br J Theatre Nurs* 1996;5:28-31.
12. MacLean A, Dunning J. The retrieval of thoracic organs: donor assessment and management. *Br Med Bull* 1997;53:829-43.
13. Snell GI, Griffiths A, Macfarlane L et al. Maximizing thoracic organ transplant opportunities: the importance of efficient coordination. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:401-7.
14. Booij L.H.D.J. Brain death and care of the brain death patient. *Curr Anatst Crit Care* 1999;10:312-8.
15. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215-21.
16. Conselho Federal de Medicina. RESOLUÇÃO 1.480. 1997.
17. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 3.410. 1998.
18. Orens JB, Boehler A, de Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
19. Stoica SC, Satchithananda DK, Charman S et al. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:615-22.
20. Ramos HC, Lopez R. Critical care management of the brain-dead organ donor. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:70-5.
21. Ridley S, Bonner S, Bray K, Falvey S, Mackay J, Manara A. UK guidance for non-heart-beating donation. *Br J Anaesth* 2005;95:592-5.
22. Corris PA. Non-heart beating lung donation: aspects for the future. *Thorax* 2002;57 Suppl 2:II53-II56.
23. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9.
24. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:3-10.