

Como eu faço

Critérios de indicação e de seleção dos candidatos para transplante de pulmão. Indications and selection criteria of lung transplant candidates.

Fernando D'Império¹.

RESUMO

O transplante de pulmão é, hoje, parte fundamental no tratamento das doenças terminais do pulmão. Nos últimos anos, o desenvolvimento da tecnologia médica e o acúmulo de experiência promoveram significativos avanços na área de transplante de órgãos. Como resultado deste processo, os critérios de indicação e a metodologia de seleção dos pacientes para o transplante de pulmão foram ajustados ou ampliados. O propósito deste artigo é abordar os principais pontos deste complexo processo, discutindo os aspectos específicos das doenças terminais pulmonares mais freqüentes, suas implicações na indicação e suas repercussões no transplante propriamente dito.

Descritores: transplante; pulmão; doente terminal; seleção de pacientes; seleção do doador; testes obrigatórios.

ABSTRACT

Lung transplantation is accepted as treatment option for end - stage lung disease. In the last few years medical technology development and increased experience in this field promoted advances in organ transplantation, especially in lung transplantation. Consequently, indications criteria and patient selection methodology have been changing since last decade. The purpose of this article is to review the main aspects of this complex decision making process involving the most common end - stage lung disease for lung transplantation selection.

Keywords: transplantation; lung; terminally ill; patient selection; donor selection; mandatory testing.

O transplante de pulmão constitui uma opção terapêutica estabelecida para o tratamento de pacientes portadores de doença pulmonar avançada ou terminal e refratários às demais modalidades convencionais. Como é bem conhecido, existe uma grande desproporção entre a disponibilidade de órgãos para doação e o número de pacientes aguardando em fila de espera para transplante. Por todas estas razões, a otimização deste processo inicia-se com um processo de seleção judicioso dos pacientes que apresentem uma boa probabilidade de um transcurso peri-operatório satisfatório. Tal seleção depende de um balanço criterioso

entre os riscos e os benefícios relativos à realização de tal procedimento.

O processo de seleção dos candidatos a transplante pulmonar não é exclusivo a cada um dos centros. Entretanto, é de responsabilidade destes desenvolver um programa de avaliação que considere a gravidade da doença e o momento de realização do transplante propriamente dito. Além disso, os fatores que interferem no referenciamento do paciente ao centro de transplante são específicos de cada doença e deverão ser tratados em suas particularidades.¹ Estas considerações não podem ser feitas sem uma criteriosa avaliação

1. Assistente Doutor da Divisão de Cirurgia Torácica do IDT-UFRJ e do Hospital Geral de Bonsucesso do Ministério da Saúde – RJ. Professor Associado de Cirurgia Torácica da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

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@thorax.com.br, www.thorax.com.br
Recebido em 05/08/2006 e aceito em 19/10/2006, após revisão.

ção dos resultados aceitos como padrões de referência dos diversos centros transplantadores do mundo.

Os resultados obtidos após o transplante são peculiares a cada diagnóstico inicial (doença base) e estes resultados devem ser considerados no momento de selecionar o candidato, assim como as particularidades referentes às possibilidades de deterioração clínica. Na seleção, o paciente deve ser portador de uma doença suficientemente avançada para comprometer sua vida, porém saudável o bastante para se submeter ao procedimento de transplante. Desta forma, reforça-se a tese de que critérios de indicação devem ser individualizados segundo doenças específicas.

A taxa de mortalidade operatória varia de 6% a 8%.²⁻⁴ O registro internacional, da Sociedade de Transplante de Coração e Pulmão, aponta as taxas de sobrevivência média (incluindo todos os centros) nos primeiros três meses, no primeiro ano, ao final de três e cinco anos em torno de 87%, 78%, 61% e 49%, respectivamente.^{5,6} A mortalidade precoce (<90 dias) é mais frequentemente devida a complicações infecciosas, enquanto a tardia é relacionada à rejeição crônica. Há diferença demonstrável entre a sobrevivência após o transplante bilateral e a daqueles submetidos ao transplante unilateral.⁶

Para o candidato que sobrevive o tempo compulsório de espera na lista, o transplante torna-se ideal quando as outras opções terapêuticas tenham se esgotado e quando o prognóstico do paciente possa ser melhorado com o transplante propriamente dito. A qualidade de vida é um dos principais argumentos dos pacientes em favor do procedimento, mas o prognóstico continua sendo o principal determinante do momento de realizá-lo. Taxas de sobrevivência real após o transplante podem ser comparadas com o prognóstico da doença de base; entretanto, o curso clínico individual deve, obrigatoriamente, intervir nas decisões.

O PROCESSO DE SELEÇÃO

O processo de seleção inicia-se com a proximidade da falência dos métodos terapêuticos convencionais e da deterioração clínica do paciente, portador de doença pulmonar avançada. Desta forma, o paciente é dirigido ao centro transplantador regional de referência, onde será avaliado quanto à validade da indicação de transplante, assim como sua temporalidade.

O processo de seleção envolve a análise de vários testes clínicos destinados a identificar comorbidades que aumentariam o risco operatório e diminuiriam a probabilidade de sucesso do procedimento.

Rotinas de avaliação pré-transplante variam de centro para centro, não havendo um consenso. Suas variações incluem os testes clínicos utilizados propriamente dito, os critérios de indicação daqueles mais invasivos e os parâmetros de anormalidades aceitáveis para a inscrição na fila de espera do programa de transplante. A avaliação de triagem proposta pelo autor encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1: Testes clínicos e avaliações especializadas para admissão no Programa de Transplante.

Exames laboratoriais
Hemograma completo
Classificação e Fator Rh
Uréia, Creatinina, Clearance de Creatinina 24hs
Na, K, Ca, Mg, PO ₄ ,
Acido úrico
Glicose
Proteínas (total e frações)
TGO, TGP, Gama GT, Fosfatase Alcalina, Amilase
Bilirrubina (Total, Direta e Indireta)
Perfil lipídico
Coagulograma completo
T ₃ , T ₄ , TSH
Urina
EAS
Cultura
Estudos radiológicos
Raio X do tórax PA / perfil
Tomografia computadorizada de tórax e abdomen
Ultrassonografia abdominal
Cintilografia Ventilação/Perfusão
Tomografia computadorizada de seios da face
Estudos funcionais
Prova funcional respiratória
Difusão de CO
Gasometria arterial
Prova da caminhada de 6min
ECG
Ecocardiograma 2D
Prova de Esforço com Tálco (*)
Cateterismo cardíaco e coronariografia (*)
Densitometria óssea
Avaliação para doenças infecciosas
Exame de escarro completo
Toxoplasmose
PPD
Swabs para VRE, MRSA
Sorologia: HIV, hepatite A /B / C
Sorologia: CMV, EBV, Clamídia e Varicela zoster
Parasitológico das fezes
Avaliação para doenças neoplásicas
Citologia do escarro
Estreptococo de Papanicolau
Mamografia
PSA
Pesquisa de sangue oculto nas fezes
Avaliação imunológica
Painel de Anticorpos Reativos (PRA)
Ac Antinucleares
Ac anti DNA
Fator reumatóide
Testes de sensibilidade cutânea (Candidina, tricofitina, caxumba, PPD)
Imunoglobulinas
Pareceres especializados
Anestesiologia / Clínica da Dor
Serviço Social
Psicologia Médica
Nutrição
Fisioterapia de Reabilitação
Dermatologia
Cardiologia
Gastro-enterologia (Retosigmoidoscopia se idade superior a 40 anos)
Urologia
Ginecologia
Otorrinolaringologia
Odontologia

(*) adaptado do programa de transplante de Toronto (Toronto General Hospital – University of Toronto)

Por outro lado, a lista de contra-indicações vem diminuindo com o progresso tecnológico em geral (farmacológico, novas técnicas diagnósticas e terapêuticas e progressos em terapia intensiva), visto nos últimos anos, e com a crescente experiência dos grandes centros transplantadores. Antigas restrições absolutas são vistas, atualmente, com maior flexibilidade. Entretanto as contra-indicações existem e estão sumarizadas no Quadro 2.

Quadro 2: Contra-Indicações ao Transplante de Pulmão.

Uso presente de tabaco
Uso de drogas ilícitas
Doença neuromuscular progressiva
Doença maligna em um período inferior de dois a cinco anos (melanoma, câncer de cólon em estágio maior que Dukes A, tumor de mama estágio 2 e tumor renal extracapsular)
Doença coronariana avançada*
Doença cérebro-vascular e vascular periférica
Doença terminal de outros órgãos*
Caquexia ou obesidade (IMC < 18 ou IMC > 35)
Doença psiquiátrica grave, instabilidade psicológica
Estrutura social deficiente (cuidados, sustento)

* contra-indicações relativas em certos centros transplantadores.

Outras variáveis não chegam a ser contra-indicações, mas estão relacionadas à maior morbidade operatória (Quadro 3). A idade do candidato, por exemplo, seria um fator a ser considerado pois, apesar de não constitui um fator de risco isolado, tem sido observada uma maior prevalência de doenças cardiovasculares, assim como a maior incidência de neoplasias ocultas, nas faixas etárias mais avançadas.⁷ As primeiras (doenças cardiovasculares) constituem as causas mais comuns de reprovações durante estes testes de seleção.

Quadro 3: Co-morbidades que aumentam o risco de mortalidade em 1 ano e aos 5 anos de transplante.

Doença cardíaca congênita
Re-transplante
Dependência de ventilador
Total dependência de aparelhos avançados de suporte a vida
Internação hospitalar no momento do transplante
Hipertensão pulmonar
Fibrose idiopática primária
Fibrose cística, B. Cepacia +
Bactéria pan-resistente, micobactéria atípica no escarro
Diabetes Mellitus insulino dependente
Uso de corticosteróides em dose alta
Doença péptica ativa
Insuficiência de medula óssea
Centros de transplante com menos de 10 transplantes ao ano
Bilirrubina total acima de 50
Osteoporose avançada
Idade avançada

Indicações Gerais de Transplante Pulmonar.

Os diagnósticos mais comuns associados ao transplante pulmonar são: DPOC (Doença Pulmonar

Obstrutiva Crônica), fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar. Uma visão geral das indicações é dada na Tabela 1.

Tabela 1: Principais diagnósticos base no transplante de pulmão e as modalidades empregadas (adaptado do relatório da ISLHT 2005).

DIAGNÓSTICO	Tx UNILATERAL	Tx BILATERAL	TOTAL (n = 13.007)
Enfisema	3.541 (53%)	1.462 (23%)	5.003 (38%)
Fibrose Pulmonar idiopática	1.618 (24%)	639 (10%)	2.257 (17%)
Fibrose Cística	151 (2,2%)	2.002 (32%)	2.153 (17%)
Alfa-1 Anti-Tripsina	554 (8,2%)	571 (9,1%)	1.125 (8,6%)
Hipertensão Pulmonar Primária	79 (1,2%)	436 (6,9%)	515 (4%)
Sarcoidose	157 (2,3%)	166 (2,6%)	323 (2,5%)
Bronquiectasia	45 (0,7%)	309 (4,9%)	354 (2,7%)
Leioangiomiomatose	55 (0,8%)	83 (1,3%)	138 (1,1%)
Cardiopatía Congênita	13 (0,2%)	118 (1,9%)	131 (1,0%)
Retransplante: BO	74 (1,1%)	58 (0,9%)	132 (1,0%)
Bronquiólite Obliterativa (BO)	39 (0,6%)	80 (1,3%)	119 (0,9%)
Retransplante: não BO	55 (0,8%)	46 (0,7%)	101 (0,8%)
Doenças do colágeno	34 (0,5%)	31 (0,5%)	65 (0,5%)
Histiocitose X	20 (0,3%)	19 (0,3%)	39 (0,3%)
Câncer	7 (0,1%)	14 (0,2%)	21 (0,2%)
Outros	289 (4,3%)	242 (3,8%)	509 (4,1%)

Os critérios para declaração de morte encefálica e os critérios de funcionamento da lista pré-transplante têm base legal. A progressão na fila de espera é baseada no tempo de inscrição, mas em alguns países é permitida a alteração deste critério, em função do diagnóstico e da gravidade da doença, especialmente no caso da fibrose pulmonar, onde são reconhecidas as altas taxas de mortalidade em filas de transplante.

Transplante unilateral, bilateral ou coração-pulmão.

Nos últimos vinte anos, o transplante unilateral e o bi-lateral seqüencial de pulmão tornaram-se modalidades aceitas para o tratamento de doença terminal pulmonar crônica de uma variedade de causas.⁸ O transplante unilateral favorece um maior número de candidatos presentes na fila de espera e constitui uma modalidade importante, diante das dificuldades de obtenção de órgãos apropriados para transplante. Benefícios maiores para portadores de doenças sépticas pulmonares, assim como portadores de hipertensão pulmonar, têm sido apresentados pelo transplante pulmonar bilateral.

A realização de transplante unilateral ou bilateral seqüencial tem sido alvo de discussões nos últimos anos, apesar de pequeno favorecimento para o grupo de transplante bilateral, pois existem vantagens e desvantagens em cada grupo.

O transplante unilateral é freqüentemente considerado, em virtude da escassez de órgãos para transplante, potencialmente duplicando o número de pacientes beneficiados. Entretanto, o pós-operatório pode ser mais difícil e estar sujeito às complicações precoces e tardias advindas do pulmão nativo, que têm morbidade (desequilíbrio ventilação / perfusão, hiperexpansão, infecção, retenção de secreções e pneumotórax) e letalidade próprias. Taxas de 25% a 50% de morbida-

de e 25% de mortalidade têm sido relatadas.⁹⁻¹⁴ Estes números podem ser suficientes para, por si mesmos, comprometer os resultados de curto e longo prazo do transplante pulmonar nesta modalidade.

Alguns casos, entretanto, requerem, simultaneamente, a utilização dos dois pulmões, como nos transplantes nas doenças supurativas pulmonares e hipertensão pulmonar. A manutenção de um pulmão com doença supurativa crônica tenderia a contaminar o novo pulmão transplantado, além de ser um foco potencial para infecção no paciente imunossuprimido. Na hipertensão pulmonar, o transplante bilateral facilitaria o controle hemodinâmico e ventilatório. Outro ponto crítico de avaliação é o grau de comprometimento do ventrículo direito, que pode obrigar à opção pelo transplante coração-pulmão.¹⁵⁻¹⁸

Além da doença de base, convém observar que a sobrevida tende a ser influenciada pelo tipo de transplante realizado, sendo mais favorável para o grupo de transplante bilateral.¹⁹

O transplante coração-pulmão é reservado para aqueles pacientes com doença simultânea em ambos os órgãos (na maioria dos casos cardiopatias congênitas associadas à hipertensão pulmonar). Poucos centros no mundo aceitam o chamado transplante cardíaco tipo dominó, onde o coração do receptor do bloco coração-pulmão é transplantado em um paciente com cardiopatia.

OUTRAS MODALIDADES DE TRANSPLANTES

Transplante Lobar

Transplante pulmonar para pacientes de pequeno tamanho ou crianças constitui um problema importante, pois é grande a dificuldade de encontrar-se um órgão de dimensões compatíveis. Inspirado na técnica de transplante com divisão hepática na doação cadavérica e intervivos, desenvolveu-se a técnica de divisão pulmonar e implante lobar. Resultados desta técnica demonstram números semelhantes ao transplante pulmonar clássico.²⁰⁻²⁶

Transplante Intervivos

Com a melhoria da técnica de preservação pulmonar, técnica operatória, manejo do doador, das drogas de imunossupressão, dos cuidados de terapia intensiva e com o domínio da técnica de transplante lobar, o transplante pulmonar cadavérico consolidou sua posição como método terapêutico. Listas de espera cresceram, desproporcionalmente, em relação à disponibilidade de doadores. Situação ainda mais crítica passou a ser enfrentada pelo pacientes que necessitam de transplante bilateral, como os portadores de fibrose cística.

Frente a estas dificuldades, o transplante intervivo foi implementado em vários centros pelo mundo. Este consiste na doação de lobos pulmonares inferiores contra-laterais, um de cada doador diferente, de forma a substituir cada um dos pulmões do paciente, normalmente criança portadora da fibrose cística.

Embora o número total realizado, atualmente, não seja comparado ao transplante intervivo hepático ou renal, esta modalidade de transplante vem ganhando destaque no mundo.

Os resultados têm sido comparáveis aos do transplante cadavérico. Complicações com os doadores foram reportadas, porém não foi descrita qualquer letalidade.

Os seguintes critérios têm sido adotados para aceitação de doadores no programa de transplante intervivo: idade inferior a 55 anos, ausência de doenças prévias, história negativa para tabagismo, avaliação cardiológica normal, avaliação radiológica do tórax normal, gasometria arterial normal, espirometria normal e ausência de procedimentos torácicos prévios.²⁰⁻²⁶

Transplante Pediátrico

Desde o realizado em 1987, o transplante de pulmão pediátrico tornou-se modalidade aceita para um seleto grupo de crianças. As principais indicações, neste subgrupo, são: fibrose cística, hipertensão pulmonar e cardiopatia congênita.^{27,28}

Tem sido descrita maior utilização de circulação extracorpórea durante o procedimento de transplante, maior permanência em CTI e maior frequência de episódios de rejeição aguda no grupo pediátrico.²⁹⁻³¹ Apesar disto, não foram demonstradas diferenças nas taxas de sobrevida, quando comparadas com a da população adulta.

Um dos grandes obstáculos encontrados diante da população pediátrica é a adequação do volume do pulmão transplantado com a caixa torácica do receptor. Adicionalmente, a ainda maior carência de doador pediátricos fez com que técnicas alternativas fossem desenvolvidas como: transplante lobar cadavérico, transplante pulmonar partido (lobo superior e lobo inferior de um mesmo pulmão em lados diferentes) e redução volumétrica.^{22,32}

Complicações de vias aéreas são mais temidas devido às dimensões reduzidas, o que dificulta o manejo conservador. Felizmente não foi demonstrado índice de complicações maiores em crianças e adolescentes.

A questão acerca do melhor momento de indicação do transplante é mais difícil de ser respondida neste subgrupo. Os critérios mais importantes são prognóstico ruim, baixa qualidade de vida e ausência de contra-indicações para o transplante.²⁹⁻³¹

Em portadores de fibrose cística, foram apontados como sinais de mau prognóstico: baixa idade, sexo feminino, baixo VEF₁, queda na saturação ao teste da caminhada, frequência cardíaca ajustada para idade elevada, baixa concentração de albumina e de hematócrito.²⁹⁻³¹ Qualidade de vida assume um peso importante na indicação de transplante em crianças, à medida que parâmetros clínicos são extrapolados neste subgrupo.

Re-transplante

É idealmente reservado ao "ótimo" paciente. Normalmente tem sido aceito naqueles com perda da reserva respiratória decorrente do processo conhecido

como bronquiolite obliterante, entidade associada à rejeição crônica do pulmão transplantado e que este seja o único sistema orgânico deficiente, apesar dos insultos da imunoterapia por anos. Outra possível indicação é na falência aguda do enxerto, condição que se apresenta como fatal na quase totalidade dos pacientes, independente da realização do retransplante. Hoje não é alternativa aceita na maioria dos casos devido à alta letalidade.³³⁻³⁶

TÓPICOS ESPECIAIS NA INDICAÇÃO DO TRANSPLANTE PULMONAR

Enfisema Pulmonar

O DPOC é a indicação de transplante mais frequente, como está demonstrado no Quadro 3. Diante destes pacientes, será considerado o transplante de pulmão somente naqueles casos onde existe progressão da doença, depois de terem sido tomadas medidas como o controle do tabagismo, terapia broncodilatadora máxima, reabilitação pulmonar, oxigenioterapia e cirurgia de redução volumétrica (quando aplicável).

Vários critérios são abordados na indicação de transplante, no portador de enfisema pulmonar, na procura de indicadores prognóstico de risco. A exacerbação do quadro com hipercapnia constitui fator de prognóstico reservado (limitada sobrevivência em dois anos). A idade avançada, a diminuição da VEF_1 , da capacidade de difusão do Monóxido de carbono (CO) e do índice de massa corporal são outras variáveis que diminuem sobrevivência em dois anos, progressivamente. Índices de avaliação de qualidade de vida também têm significado, tanto na indicação quanto na avaliação prognóstica pós-transplante, já que compromete o condicionamento físico.

O "National Emphysema Treatment Trial", realizado nos Estados Unidos, determinou um subgrupo de prognóstico bastante reservado, que se beneficiaria do transplante de pulmão, que consiste em pacientes portadores de enfisema difuso, VEF_1 e $DLCO_2$ abaixo de 20% do previsto. Este estudo mostrou, também, sua ineficiência diante dos pacientes com deficiência de alfa1-antitripsina.³⁷⁻³⁹

O papel da cirurgia de redução volumétrica de pulmão (CRVP) no transplante de pulmão vem sendo definido (Figura 1). Efeitos benéficos da CRVP (diminuição do consumo de O_2 , melhora subjetiva da dispnéia e melhora subjetiva da saúde geral) contribuem para um condicionamento físico melhor e, potencialmente, prolongariam a sobrevivência. Diante destas potencialidades, ela seria um instrumento de "ponte" para o transplante pulmonar.^{40,41}

Pneumectomia pós-CRVP, no momento do transplante, tem sido dificultada por aderências, inclusive causando lesões de frênico, especialmente nas áreas de adesão entre a parede torácica e a superfície cruenta do pulmão remodelado.

Valor da reabilitação é fundamental em todos os

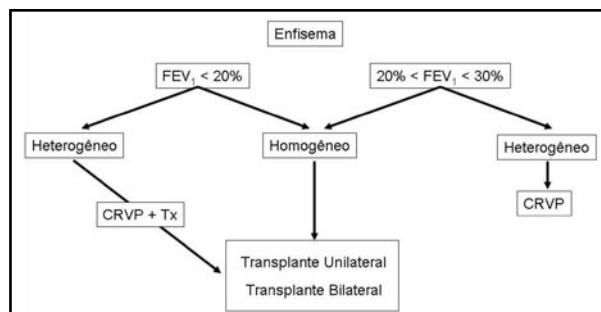


Figura 1: Papel da Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar (CRVP) no transplante (TX) de pulmão.

pacientes com indicação de transplante pulmonar. Muitos são os casos onde uma importante melhora clínica do paciente o retira da faixa clínica adequada para o transplante.^{40,41}

As altas doses de esteróides e o grau elevado de osteoporose devem ser tratados com atenção, o mais rápido possível, e são considerados fatores de risco.

O transplante unilateral deve ser evitado em pacientes com enfisema bolhoso e repetidas infecções.⁹ Pacientes com obstrução brônquica e hipertensão pulmonar são mais susceptíveis a hiperinsuflação no período pós-operatório imediato. Além disso, a utilização de pulmões marginais importa riscos e pode ser considerada contra-indicação.⁹

A maioria dos programas realiza o casamento do tamanho do pulmão do doador com a caixa torácica do receptor, com a utilização do pareamento da capacidade vital total prevista para cada indivíduo. A seleção do pulmão doador com tal método correlaciona idade, altura e sexo, e aceita até 20% de discrepâncias.

Ao se determinar qual o melhor procedimento a ser utilizado, deve-se levar em consideração mortalidade em longo prazo, resultados funcionais e qualidade de vida, além do tempo de espera na lista e sua taxa de mortalidade. Têm-se demonstrado maior sobrevivência no transplante bilateral. Outro dado observado é que, quando o enxerto começa a deteriorar, o paciente unilaterais deteriora mais rapidamente que o bilateral.⁶ Observa-se, também, melhor desempenho funcional no transplante bilateral, apesar da mesma sobrevivência a curto prazo. Mortalidade a longo prazo beneficia procedimento bilateral (maior reserva após o aparecimento de rejeição crônica), porém não altera mortalidade após o diagnóstico de bronquiolite obliterante.⁸

Fibrose Cística

Ao longo da última década, houve um considerável aumento da expectativa de vida dos portadores de fibrose cística, para além dos 30 anos de idade. Na maioria dos pacientes, a morte decorre de insuficiência respiratória crônica associada com complicações pulmonares. O transplante pulmonar tornou-se a única opção para não só prolongar a vida destes pacientes, mas também para melhorar a qualidade de vida.⁴²⁻⁴⁵

Acredita-se que tais pacientes devem ser encami-

nhados para transplante quando sua sobrevida esperada está em torno de 50% em dois anos. Critérios de exclusão foram modificados em decorrência dos maiores conhecimentos na área e progresso tecnológico. Em 2001, foi criado um modelo de sobrevida, com o objetivo de expandir as considerações do protocolo do consenso internacional de 1998⁴⁶ para seleção de pacientes para transplante.⁴⁷⁻⁴⁹ Este novo modelo estudou nove critérios: idade, gênero, VEF₁, estado nutricional, suficiência pancreática, infecção por *S. aureus*, colonização por *B. cepacia* e número de exacerbações nos últimos 12 meses. Uma observação importante deste trabalho foi que a utilização isolada da VEF₁ não é suficiente para apontar os pacientes que se beneficiariam do transplante. Critérios gerais estão listados no Quadro 4.

Quadro 4: Critérios clínicos gerais de indicação de transplante pulmonar.

<p>Enfisema Classe III ou IV NYHA VEF1 pós broncodilatador < 20-25% e/ou DLCO < 20% PaO₂ < 55-60 mmHg ao repouso PaCO₂ > 55 mmhg ao repouso Índice BODE* > 5 6MWT 200-350m O₂ para as mínimas necessidades diárias Hipertensão pulmonar e/ou cor pulmonale Deterioração progressiva.</p> <p>Doença Restritiva Classe III ou IV NYHA TLC ou CV <70 % previsto Hipoxemia de repouso Hipertensão pulmonar Deterioração progressiva DCO corrigido pelo volume <50-60% do previsto</p> <p>Fibrose Pulmonar (acrescido de dados de doença restritiva) História natural oferece sobrevida inferior a 5 anos Capacidades Pulmonares < 60% → sobrevida < 2 anos Volumes Normais com DLCO < 50% igual prognóstico</p> <p>Fibrose Cística – mortalidade de 50% em dois anos Classe III ou IV NYHA VEF₁ < 30% do previsto PaO₂ < 55-60 mmHg ao repouso PaCO₂ > 50-55 mmHg ao repouso Deterioração progressiva – Instabilidade do Quadro - Internações Mulher jovem Colonização por organismos multi-resistentes Caquexia progressiva Hemoptise maciça ou pneumotórax recorrente</p> <p>Hipertensão Pulmonar Classe III ou IV NYHA PAD média > 10mmHg PAP média > 50mmHg Índice Cardíaco: < 2,5 L/min/m²</p>
--

* Body-mass, airway obstruction, dyspnea, exercise capacity index.

Nos primórdios do transplante de pulmão, a mortalidade era muito alta, secundária a infecções bacterianas, sendo excluídos pacientes colonizados por organismos multi-resistentes. Dentre estes organismos destacam-se o complexo *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*.

Conhecidas anteriormente como *Pseudomonas cepacia*, o complexo *B. cepacia* foi submetido à análise

genética, que determinou a existência de 10 espécies diferentes dentre este grupo, os chamados genomovar. Foi também demonstrado que o genomovar III é grupo mais freqüente e o mais letal na fase pós-transplante. Mais recentemente, foi demonstrado que pacientes colonizados por *P. aeruginosa* e *S. Aureus* metilina resistente apresentam prognóstico semelhante ao da população geral no pós-transplante.⁵⁰

Aproximadamente 50% dos pacientes referidos para transplante são colonizados por *Aspergillus sp* e aspergilose invasiva é uma complicação grave no transplantado. Entretanto, não há correlação entre colonização pré-transplante e doença invasiva no pós-transplante, especialmente sob profilaxia.⁵¹

Os pacientes portadores de fibrose cística estão em risco de adquirir micobactérias não tuberculosas, com uma prevalência de 5% a 20%. Devido às dificuldades diagnósticas e terapêuticas de afecção por estes organismos é grande a preocupação no contexto de transplante pulmonar.

A associação com doenças extrapulmonares não confere contra-indicação ao transplante pulmonar. Entretanto, com a associação da fibrose pulmonar com hipertensão portal, mais o quadro pulmonar, exige-se transplante combinado simultâneo de pulmão e fígado. Porém, o momento adequado para a inclusão destes pacientes em programas de transplante não é conhecido.

Nutrição é um outro fator comumente comprometido nestes doentes. Determinou-se que um índice de massa corporal abaixo de 18kg/m² aumenta o risco de morte nas filas de espera.⁵²⁻⁵⁵ Algumas vezes o paciente não tolera ingerir a quantidade de alimentos necessária para alcançar o aporte calórico protéico recomendado. Nestes casos, deve ser indicada a gastrostomia alimentar.

Relacionado ao déficit nutricional e ao uso de drogas como o corticosteróide, a osteoporose é um outro fator de preocupação no candidato ao transplante pulmonar, pois estes serão submetidos a altas doses de corticosteróides e ciclosporina, pelo resto de suas vida, no pós-transplante. Pacientes considerados para transplante pulmonar devem ser tratados agressivamente com cálcio, vitamina D e bifosfonatos. Estes pacientes estão sujeitos a complicações, como pneumotórax e hemoptise. Com reserva pulmonar já bastante comprometida, não é difícil perceber que, diante destes quadros, o paciente entraria em falência respiratória aguda e necessitaria de suporte ventilatório mecânico. Esta situação difere daquela insuficiência respiratória crônica e ventilação mecânica por evolução da doença base, situação onde o transplante é contra indicado devido a uma alta taxa de mortalidade pós-operatória. Do mesmo modo, a manipulação do espaço pleural não constitui contra-indicação ao procedimento de transplante, apenas confere maiores dificuldades para a remoção do pulmão nativo.

Atualmente a sobrevida para este subgrupo supera os 80% e 60% de sobrevida em 1 e 5 anos, respectivamente.

Hipertensão Pulmonar

Durante os últimos anos, a terapia da hipertensão pulmonar sofreu grandes modificações, com o advento de novas drogas. Essas novas possibilidades trouxeram à tona dúvidas quanto à validade dos parâmetros hemodinâmicos até então em uso para avaliação prognóstica e conseqüente seleção para transplante. Mais recentemente, foi demonstrado que a capacidade funcional medida por meio do teste de caminhada por 6 minutos (em especial abaixo de 332m) seria um forte indicador de mortalidade em dois anos.^{56,57}

O emprego de novas drogas, como os derivados da prostaciclina e os agentes anti-endorfina, no tratamento da hipertensão pulmonar tirou o foco dos transplantes atualmente.⁵⁸⁻⁶⁰ A utilização destas drogas propiciou resultados satisfatórios o suficiente para controlar a pressão de artéria pulmonar ou, pelo menos, para protelar uma medida cirúrgica paliativa (septostomia atrial) ou o próprio transplante (unilateral, bilateral ou combinado coração pulmão). Nos dias atuais, o transplante de pulmão não deve ser considerado antes de exploradas as possibilidades existentes com estas novas terapias.

Esta situação pode causar uma alteração do perfil daqueles pacientes referidos para transplante, devido a um atraso relativo com deterioração da função do coração direito e maiores necessidades de transplante coração-pulmão. Classicamente, pacientes da classe III e IV da NYHA são encaminhados para centro de transplante, enquanto a terapia por drogas é avaliada para evitar atrasos nos procedimentos de listagem para transplante.

Apesar do transplante coração-pulmão ter sido a primeira modalidade de transplante empregada no tratamento da hipertensão pulmonar e ainda ser a preferida em muitos centros, esta não é a mais utilizada. O transplante pulmonar bilateral é o mais utilizado, enquanto que 20% dos casos referem-se ao transplante pulmonar unilateral. Observa-se que a presença de cor pulmonale não é uma indicação para transplante coração-pulmão, já que níveis tensionais retornarão ao normal no decurso do tempo pós-operatório.

O transplante pulmonar unilateral é um procedimento mais simples e mais rápido para ser realizado, com menor tempo de isquemia e menor tempo do paciente em circulação extracorpórea, já que este não toleraria o clameamento da artéria pulmonar. Contribuiria, também, para a economia de um órgão tão difícil de dispor, podendo atender outro paciente em fila de espera. Entretanto, esta modalidade apresenta maiores possibilidades de lesão de reperfusão, assim como complicações pós-operatórias, pelo desequilíbrio perfusão e ventilação.

Aqueles que defendem o emprego do transplante bilateral de pulmão afirmam que estes pacientes apresentam um pós-operatório mais estável, com menos lesão de reperfusão e uma melhor distribuição ventilação/perfusão, além de oferecer uma sobrevida a curto e a longo prazo maior que o transplante unilateral.⁶

Na ausência de um estudo comparativo duplo cego e randomizado, não podemos determinar a melhor modalidade de transplante. Esta decisão será baseada nas características individuais do paciente, na disponibilidade de órgãos e na experiência do centro de transplante.

Pacientes submetidos a transplante por hipertensão pulmonar não apresentam melhora na função pulmonar verificada na espirometria, porém verifica-se elevada melhora na troca gasosa e na hemodinâmica.

Dos fatores prognósticos para avaliação de transplante pulmonar incluem-se: a pressão de artéria pulmonar média de 55mmHg (obtem-se sobrevida em torno de 4 anos, enquanto para pressões ao nível de 85mmHg ou maiores este índice cai para menos de 1 ano),⁶¹ a pressão venosa central maior que 10mmHg, o índice cardíaco inferior a 4L e o aumento da bilirrubina, fatores que poderiam estar relacionados à falência progressiva de ventrículo direito.

A hipertensão pulmonar secundária tem comportamento de mais difícil previsão. É comum sobrevida longa, mesmo com pressão de artéria pulmonar superior à sistêmica. Neste caso, o melhor critério seria o declínio progressivo da capacidade de exercer as funções pessoais diárias. Critérios gerais de indicações no grupo de paciente portadores de hipertensão pulmonar estão sumarizados no Quadro 4.

Fibrose pulmonar

O transplante de pulmão tem se mostrado bastante eficiente no tratamento desta doença fibrótica progressiva. Por apresentar, como característica, uma progressão contínua e/ou súbita deterioração clínica nos estágios avançados, apresenta grande mortalidade nas filas de espera para transplante e deve ser, precocemente, encaminhada ao centro de referência de transplante para avaliação.

Estas peculiaridades constituem-se em mais um desafio para se definir o momento mais adequado na indicação do transplante. Em alguns países, o portador de fibrose pulmonar adquire vantagens para diminuir seu tempo de espera por um órgão.⁶²

Além de problemas anteriores ao transplante, este também é um grupo com grande taxa de morbidade pós-transplante. Este fato decorre da idade avançada dos pacientes, faixa etária onde encontramos comorbidade associada.

Os portadores de fibrose pulmonar apresentam resultados semelhantes entre os submetidos ao transplante unilateral e aqueles que tiveram transplante bilateral. Condições gerais para indicação do transplante estão listadas no Quadro 4.

Bronquiectasias

Doença freqüente em nosso meio, de muitas etiologias, é caracterizada pela destruição progressiva do parênquima pulmonar, em conseqüência da eliminação inadequada de secreções respiratórias infectadas e contínuo processo inflamatório, em virtude da destruição da estrutura brônquica. A fisioterapia respiratória com drenagem postural possui importante papel no controle da doença, assim como a cirurgia da doença localizada.

Em casos extremos, o transplante pulmonar surge como a única alternativa. Nestes casos, levando-se em conta a natureza supurativa da doença, o ideal é a opção pelo transplante bilateral de pulmão, seguindo o mesmo raciocínio apresentado na discussão da fibrose cística.

Os critérios de encaminhamento para centro de referência e indicação do procedimento estão contidos no Quadro 5.

Com o rápido progresso da medicina, o transplante tem sido cogitado em diferentes, e antes impensadas, doenças como o carcinoma brônquico (especificamente o carcinoma bronquíolo alveolar) (Toronto Lung Transplant Group, dados não publicados).

Em conclusão, pode ser dito que o transplante pulmonar é uma ferramenta de última opção no manejo de muitas doenças pulmonares. Com o melhor controle do período imediato pós-transplante e a melhoria das técnicas de imunossupressão, ainda veremos uma expansão maior nestas indicações.

Quadro 5: Modalidades transplante pulmonar (Tx) por doença.

DOENÇA SÉPTICA	TxBIL					
ENFISEMA	TxUNI	TxBIL	CRV	CRV + Tx	TxUNI+CRV	
DOENÇA FIBRÓTICA	TxUNI	TxBIL				
HIPERTENSÃO PULMONAR	TxUNI	TxBIL				TCP
CARDIOPATIA ASSOCIADA	TxUNI CC	TxBIL CC				TCP

TxUni - Transplante unilateral; TxBil - Transplante bilateral; CRV - Cirurgia redutora de volume; CC - Cirurgia cardíaca

REFERÊNCIAS

- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- Pierson RN, III. Lung transplantation: current status and challenges. *Transplantation* 2006;81:1609-15.
- Glanville AR. Current status of lung transplantation. *Methods Mol Biol* 2006;333:105-30.
- Lau CL, Patterson GA. Current status of lung transplantation. *Eur Respir J* 2003;47:575-645.
- Waltz DA, Boucek MM, Edwards LB et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric lung and heart-lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:904-11.
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880-92.
- Allan R, Glanville. Current and prospective treatments of obliterative bronchiolitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5:396-401.
- Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Egan JJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in single lung transplant recipients—patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:327-33.
- McAdams HP, Erasmus JJ, Palmer SM. Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology* 2001;218:233-41.
- Schulman LL, Htun T, Staniloae C, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary nodules and masses after lung and heart-lung transplantation. *J Thorac Imaging* 2000;15:173-9.
- Mal H, Brugiere O, Sleiman C et al. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:220-3.
- De MT. Pulmonary arterial hypertension and women. *Cardiol Rev* 2006;14:312-8.
- Pediatric lung and heart-lung transplantation: long-term outcome and risk factors for late mortality. *Transplantation* 2006;82:733-4.
- Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. *Lancet* 2006;368:53-69.
- Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1297-304.
- Anyanwu AC, Rogers CA, Murday AJ. Does splitting the lung block into two single lung grafts equate to doubling the societal benefit from bilateral lung donors? Comparisons between two single versus one bilateral lung transplant. *UK Cardiothoracic Transplant Audit Steering Group. Transpl Int* 2000;13(Suppl1):S201-2.
- David K.C.Cooper LWM. Lobar transplantation. The transplantation and replacement of thoracic organs - 2nd edition. 1996.
- David K.C.Cooper LWM. Living donor lobar transplantation. The transplantation and replacement of thoracic organs - 2nd edition. 1996.
- Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA et al. A decade of living lobar lung transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am J Transplant* 2004;4:1283-8.
- Bowdish ME, Barr ML. Living lobar lung transplantation. *Respir Care Clin N Am* 2004;10:563-79.
- Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF et al. Perioperative complications after living donor lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:909-15.
- Bowdish ME, Barr ML, Starnes VA. Living lobar transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:505-24.
- Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR, Wells WJ, Starnes VA. Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1423-7.
- Alvarez A, Algar FJ, Santos F et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1519-22.
- Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart, lung, and heart-lung transplantation. *Arch Dis Child* 2004;89:386-9.
- Kozower BD, Sweet SC, de la MM et al. Living donor lobar grafts improve pediatric lung retransplantation survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1142-7.
- Gorman JH GRKL. Appropriate indications for single and bilateral lung transplantation. *Curr Opinion in Organ Transplantation*. 2001;6:243-7.
- Venuta F, Boehler A, Rendina EA et al. Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:54-8.
- Voltolini L, Luzzi L, Paladini P, Biagioli B, Rottoli P, Gotti G. Urgent contralateral pneumonectomy after single lung trans-

- plantation for lymphangiomyomatosis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2349-51.
30. Lang L, Duff AJ, Brownlee KG. Introducing the need for lung transplantation in children with cystic fibrosis: parental experiences. *J Cyst Fibros* 2005;4:259-62.
 31. Alvarez A, Algar FJ, Santos F et al. Pediatric lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1519-22.
 32. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS et al. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:114-22.
 33. Johnson SR, Cheriakh WS, Kauffman HM, Pavlakis M, Hanto DW. Retransplantation After Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders: An OPTN/UNOS Database Analysis. *Am J Transplant* 2006;6:2743-9.
 34. Martinu T, Howell DN, Davis RD, Steele MP, Palmer SM. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *Chest* 2006;129:1016-23.
 35. Novick RJ, Stitt L. Pulmonary retransplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998;10:227-36.
 36. Huddleston CB, Mendeloff EN, Cohen AH, Sweet SC, Balzer DT, Mallory GB, Jr. Lung retransplantation in children. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:199-203.
 37. Tutic M, Lardinois D, Imfeld S et al. Lung-volume reduction surgery as an alternative or bridging procedure to lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006;82:208-13.
 38. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
 39. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Chest* 1999;116:1750-61.
 40. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
 41. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
 42. Boehler A. Update on cystic fibrosis: selected aspects related to lung transplantation. *Swiss Med Wkly* 2003;133:111-7.
 43. Boehler A, Weder W. [Lung transplantation--indication, evaluation, risks and complications]. *Ther Umsch* 2005;62:468-72.
 44. Liou TG, Campbell EJ. Nonisotropic enzyme-inhibitor interactions: a novel nonoxidative mechanism for quantum proteolysis by human neutrophils. *Biochemistry* 1995;34:16171-7.
 45. Liou TG, Campbell EJ. Quantum proteolysis resulting from release of single granules by human neutrophils: a novel, non-oxidative mechanism of extracellular proteolytic activity. *J Immunol* 1996;157:2624-31.
 46. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66:951-6.
 47. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1053-9.
 48. Liou TG, Cahill BC, Adler FR, Marshall BC. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:535-41.
 49. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
 50. Marshall BC, Liou TG. Elusiveness of ideal approach to *Pseudomonas aeruginosa* infection complicating cystic fibrosis. *Lancet* 2000;356:613-4.
 51. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc* 1997;29:627-8.
 52. Schmitz TG, Goldbeck L. The effect of inpatient rehabilitation programmes on quality of life in patients with cystic fibrosis: a multi-center study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:8:8.
 53. Chapman E, Landy A, Lyon A, Haworth C, Bilton D. End of life care for adult cystic fibrosis patients: facilitating a good enough death. *J Cyst Fibros* 2005;4:249-57.
 54. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26.
 55. Augarten A, Akons H, Aviram M et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
 56. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
 57. Deboeck G, Niset G, Vachieri JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:667-72.
 58. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31.
 59. Huffman MD, McLaughlin VV. Pulmonary Arterial Hypertension: New Management Options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:451-8.
 60. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575-634.
 61. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:635-715.
 62. Lingaraju R, Blumenthal NP, Kotloff RM et al. Effects of lung allocation score on waiting list rankings and transplant procedures. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1167-70.