

## Artigo original

# Transplante Pulmonar no Enfisema

## Lung Transplantation for Emphysema

Carlos H. R. Boasquevisque<sup>1,2,3,4</sup>

### RESUMO

O enfisema, em conjunto com a deficiência de alfa-1 antitripsina, corresponde a 40,1% dos transplantes de pulmão. Na Universidade Federal do Rio de Janeiro, 55% dos transplantes foram realizados por enfisema pulmonar (25 pacientes), e a sobrevida em um ano foi de 72%. O transplante está indicado quando a terapia clínica está otimizada, sem mais nada a oferecer ao paciente para melhorar a sua qualidade de vida e aumentar a sua sobrevida. O transplante pode ser unilateral ou bilateral.

A sobrevida em cinco anos encontra-se em 44-50%. O transplante bilateral oferece maior sobrevida principalmente para pacientes com menos de 60 anos, ainda que a capacidade de exercício seja semelhante à do transplante unilateral. A morbidade e a mortalidade operatória do transplante bilateral não são maiores do que no transplante unilateral. A hiperinsuflação do pulmão nativo mais complacente, no transplante unilateral, pode exigir algum procedimento de redução volumétrica (cirúrgico ou broncoscópico), caso haja repercussão hemodinâmica e/ou ventilatória. A hiperinsuflação classificada como leve e severa ocorre em 82% dos casos. A rejeição crônica, manifesta como bronquiolite obliterante no pulmão, é o principal obstáculo para uma maior sobrevida de longo prazo.

**Descritores:** Transplante de pulmão; Enfisema; Deficiência de alfa 1-antitripsina.

### ABSTRACT

Worldwide, pulmonary emphysema, associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, is the indication for 40.1% of all lung transplants. Of the lung transplants performed to date at the Federal University of Rio de Janeiro, 55% were indicated because of emphysema (in 25 patients), the one-year survival rate being 72%. Lung transplantation is indicated when the clinical therapy has been optimized and there are no other treatment options to prolong survival and improve quality of life. Lung transplant can be unilateral or bilateral.

The overall five-year survival rate among lung transplant recipients is 44-50%. Survival is better among recipients of bilateral lung transplants than among those of unilateral lung transplants, especially among those who are below 60 years of age. However, there is no difference between unilateral and bilateral lung transplant in terms of post-operative exercise capacity, as well as in terms of morbidity and mortality. In unilateral lung transplantation, native lung hyperinflation can require lung volume reduction procedure (surgical or bronchoscopic) when there is hemodynamic or respiratory impairment. Hyperinflation (mild to severe) occurs in 82% of all lung transplants. Chronic rejection, manifesting as bronchiolitis obliterans, is the major obstacle to improving survival in lung transplantation.

**Keywords:** Lung Transplantation; Emphysema; alpha 1-antitrypsin deficiency.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Washington University, Saint Louis, MO, EUA.

3. Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá.

4. Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Carlos Henrique R. Boasquevisque. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, 10º andar, sala 10E22, Secretaria da Cirurgia de Tórax, Cidade Universitária, CEP: 21541-912, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel: 55 21 2562-2620. E-mail: cboasquevisque@uol.com.br.

## INTRUDUÇÃO

O primeiro transplante pulmonar em humanos foi realizado em 1963 na Universidade do Mississippi, EUA, por James Hardy (1). Tratava-se de um paciente enfisematoso com câncer de pulmão, que sobreviveu 18 dias após o transplante. Até a década de 1978, aproximadamente 38 transplantes foram realizados, todos mal sucedidos, sendo as complicações brônquicas um dos principais fatores de insucesso (1).

Em 1981, foi realizado o primeiro transplante cardiopulmonar bem sucedido na Universidade de Stanford (1).

Em 2013, completam-se 30 anos desde o primeiro transplante pulmonar isolado bem sucedido em um paciente de 58 anos com fibrose pulmonar no *Toronto General Hospital*, Canadá. Nesse período, o número de transplantes pulmonares aumentou nos países desenvolvidos, e avanços na seleção de receptores e doadores, nos cuidados intensivos e na imunossupressão colocaram o transplante pulmonar como uma opção terapêutica concreta para pacientes com doença pulmonar avançada e comprometimento importante da qualidade de vida.

Em 1986, foi realizado o primeiro transplante bilateral em bloco por Patterson. Esse procedimento mostrou-se complexo e com alta taxa de complicação isquêmica das vias aéreas.

Em 1991, Pasque et al. publicaram seus resultados com o transplante bilateral sequencial utilizando a toracotomia bilateral transternal (*clamshell*).

No Brasil, há quatro centros de transplante pulmonar em atividade: na Santa Casa de Porto Alegre (Porto Alegre, RS), Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, SP), na Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG) e no Hospital de Messejana (Fortaleza, CE). Esse número é muito pequeno para um país de dimensões continentais e com quase 200 milhões de habitantes. Isso se traduz no pequeno número de transplantes realizados. Em 2012, foram 69 transplantes de pulmão em todo o Brasil (2). Na província de Ontário, Canadá, com 12 milhões de habitantes, mais de 100 transplantes são realizados por ano em uma única unidade, no *Toronto General Hospital*.

No Rio de Janeiro, o primeiro transplante pulmonar foi realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 29 de novembro de 1999. Tratava-se de um paciente com enfisema pulmonar avançado, o qual foi submetido a um transplante unilateral esquerdo. A paciente transplantada de pulmão mais longeva no Rio de Janeiro completará 13 anos do procedimento em 2013. No total, foram realizados no Rio de Janeiro 27 transplantes em 25 pacientes. A indicação em 55% dos pacientes foi o enfisema pulmonar avançado.

Dados de 2012 da *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT, Sociedade Interna-

cional de Transplante de Coração e Pulmão) mostram que o enfisema pulmonar correspondeu a 34% das indicações de transplante, a fibrose pulmonar idiopática a 23,2%, e a fibrose cística a 16,7%. A deficiência de alfa-1 antitripsina correspondeu a 6,1% e, junto com o enfisema pulmonar, compreenderam 40,1% dos transplantes (3).

O objetivo maior do transplante pulmonar é prover um aumento da sobrevida, além da melhora da qualidade de vida. O aumento da sobrevida está claramente demonstrado em pacientes com fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar; porém, não de maneira inequívoca para os pacientes com enfisema pulmonar e síndrome de Eisenmenger (4).

O transplante pulmonar é dito por alguns autores como uma "terapia imperfeita" e é um tratamento paliativo para a maioria dos pacientes. Sua indicação segue critérios bem rígidos com o intuito de se conseguir os melhores resultados possíveis e aproveitar da maneira mais racional possível os escassos pulmões doados.

## CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DO TRANSPLANTE PULMONAR NO ENFISEMA

Os pacientes devem ser referidos para a avaliação de transplante quando a probabilidade de sobrevida em 2-3 anos é menor que 50% ou quando apresentam classe funcional *New York Heart Association* III ou IV. Os critérios discutidos abaixo seguem as diretrizes da ISHLT publicadas em 2006 (4).

### Crériterios gerais

- Doença pulmonar crônica em estágio avançado com dispneia incapacitante, restrição importante das atividades diárias e comprometimento da qualidade de vida.
- Tratamento clínico otimizado sem melhora do paciente, sem outra opção terapêutica.
- Idade  $\leq 65$  anos (como critério geral, o transplante pulmonar é realizado até os 65 anos de idade; no entanto, cada paciente é avaliado individualmente. De um modo geral, pacientes com mais de 60 anos são submetidos ao transplante unilateral e aqueles com menos de 60 anos ao transplante bilateral sequencial).
- Os potenciais candidatos não devem apresentar disfunção de outros órgãos importantes (coração, rim e fígado). No entanto, em centros experientes, cada vez mais se realizam transplantes combinados, como o transplante de pulmão e fígado combinado, em pacientes com fibrose cística e deficiência de alfa-1 antitripsina, e como o transplante cardiopulmonar, em pacientes com doença coronariana não tratável por *stents* ou revascularização do miocárdio. Há vários relatos de revascularização do miocárdio concomitante com o transplante pulmonar.
- Pacientes que tiveram câncer devem estar livres da doença há mais de 2 anos, pelo menos, e idealmen-

te há mais de 5 anos como critério de cura, já que a imunossupressão pode propiciar a progressão precoce da doença. De forma interessante, o transplante pulmonar tem sido indicado em pacientes com carcinoma bronquioloalveolar.

- Não deve haver doença infecciosa crônica extrapulmonar ativa, como hepatite B, hepatite C e AIDS
- Pacientes viciados em álcool, tabaco e narcóticos não são considerados para transplante.
- A dose diária de corticoide deve ser < 20 mg/dia, para que não interfira com a cicatrização brônquica.
- Estado nutricional adequado, entre 80-120% do peso corpóreo ideal.
- Os pacientes, uma vez esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do transplante, devem estar motivados e mostrarem adesão ao tratamento médico.
- Há a necessidade de que os pacientes disponham de um suporte social e ou familiar.
- Os candidatos devem apresentar condições para frequentar um programa de reabilitação física e pulmonar.

#### **Crítérios específicos para o enfisema pulmonar**

- O transplante no enfisema é considerado naqueles pacientes que continuam a piorar clinicamente apesar da otimização do tratamento clínico, como cessação do tabagismo, uso de broncodilatadores, reabilitação física pulmonar, oxigenoterapia e redução de volume pulmonar por cirurgia ou broncoscopia, quando indicada. Pacientes mesmo com enfisema avançado podem ter uma sobrevida razoável e, portanto, o transplante realizado apenas para a melhora da qualidade de vida tem sido questionado, considerando-se a complexidade do procedimento que traz consigo morbidade e mortalidade não desprezíveis.
- Pacientes com índice *Body mass index*, *airway Obstruction*, *Dyspnea*, and *Exercise capacity* (BODE) entre 5 e 6 não apresentam vantagens de sobrevida com o transplante, mas podem ser avaliados para transplante como futuros candidatos.
- Pacientes com índice BODE de 7-10 têm indicação para transplante. A sobrevida mediana em 3 anos desses pacientes é menor do que a dos pacientes transplantados.
- VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatação < 20%; DLCO < 20%; e enfisema de distribuição homogênea (grupo de baixa sobrevida determinado pelo *National Emphysema Treatment Trial*).
- PO<sub>2</sub> < 60 mmHg.
- PCO<sub>2</sub> > 55 mmHg.
- Rápida deterioração clínica.
- Hospitalizações por exacerbações da doença acompanhadas de hipercapnia predizem uma sobrevida em 2 anos de 49%.
- Pacientes com hipertensão pulmonar e cor pulmonale apesar da oxigenoterapia.

#### **CONTRAINDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE PULMONAR**

A não observância dos critérios gerais de indicação se constitui nas contraindicações ao transplante pulmonar, conforme especificado abaixo:

- Câncer nos últimos 2 anos, com exceção de carcinoma basocelular e escamoso de pele. Um intervalo livre de doença maior que 5 anos é recomendado.
- Disfunção avançada e não tratável de órgãos vitais, como coração, fígado e rins.
- Infecção pulmonar extrapulmonar crônica, não tratável, como hepatite B, hepatite C e AIDS.
- Deformidade importante da parede torácica e da coluna.
- Não adesão às orientações médicas.
- Pacientes com distúrbios psiquiátricos ou psicológicos.
- Ausência de suporte social/familiar adequado.
- Pacientes viciados em álcool, tabaco ou narcóticos, ativos ou nos últimos 6 meses.

#### **AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DO RECEPTOR**

A avaliação do receptor é multidisciplinar, incluindo especialidades como pneumologia, cirurgia torácica, cardiologia, anestesiologia, psicologia, assistência social, reabilitação física e pulmonar, infectologia e nutrição, assim como outras especialidades conforme a indicação (1).

Os exames básicos solicitados são enumerados abaixo:

- Hemograma completo
- Coagulação
- Bioquímica completa
- Sorologias para herpes, HIV, citomegalovírus, hepatites A, B e C, vírus Epstein-Barr e toxoplasmose
- Prova funcional respiratória (fluxos, volumes e DLCO)
- Teste de caminhada de seis minutos
- Ecocardiograma com avaliação da contratilidade miocárdica e estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar
- Cintilografia miocárdica com tecnécio
- Ventriculografia radioisotópica com determinação da fração de ejeção de ventrículo direito e esquerdo
- Coronariografia para receptores com mais de 40 anos
- Medidas hemodinâmicas das pressões de coração direito
- Mamografia
- Colonoscopia
- Avaliação prostática para pacientes com mais de 50 anos
- Avaliação imunológica (painel *polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis* de anticorpos reativos)

Os potenciais candidatos são avaliados pela equipe multidisciplinar, sendo decidido se esses serão incluídos

na lista de espera ou não, na dependência de contraindicações, assim como é decidido qual o procedimento a ser realizado (transplante unilateral ou bilateral).

### TRANSPLANTE UNILATERAL OU TRANSPLANTE BILATERAL NO ENFISEMA PULMONAR?

Dados da ISHLT, publicados em 2012, mostram que, em 2010, 70% dos transplantes por enfisema realizados no mundo foram bilaterais, uma tendência que foi aumentando ao longo dos anos (3).

O transplante pulmonar unilateral e bilateral provê capacidade de exercício semelhantes. Intuitivamente, o transplante pulmonar bilateral deveria comportar uma morbidade e mortalidade maior por se utilizar um acesso cirúrgico de maior magnitude (Figura 1) e por ser um procedimento mais complexo e mais longo, pois dois pulmões são implantados sequencialmente, assim como pela possibilidade do uso de *bypass* cardiopulmonar. No entanto, a sobrevida no transplante pulmonar bilateral é maior quando comparada com a no transplante unilateral. Essa melhor sobrevida foi constatada a partir do primeiro ano após o transplante (5).

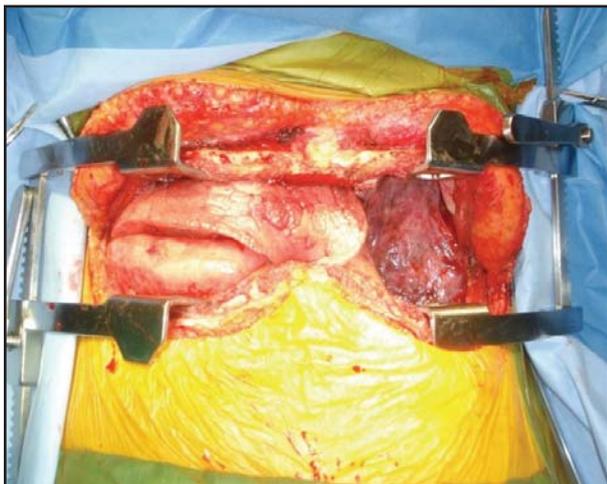


Figura 1 - Paciente em decúbito dorsal (cabeça para cima e pés para baixo), submetido a uma toracotomia anterior bilateral transternal (*clamshell*) para transplante bilateral sequencial. Na foto, o pulmão esquerdo foi colapsado para se iniciar a dissecação. O primeiro pulmão a ser transplantado é o pior, conforme resultado da cintilografia perfusional.

Cassivi et al. (6), em 2001, publicaram uma análise de 306 pacientes transplantados por enfisema entre 1988 e 2000. No estudo, 220 e 86 pacientes, respectivamente, tinham DPOC e deficiência de alfa-1 antitripsina. Aproximadamente 29% e 71%, respectivamente, foram submetidos a transplante unilateral e bilateral. A sobrevida em 5 anos nos grupos bilateral e unilateral foi de, respectivamente, 66,7% e 44,9%, enquanto a mortalidade hospitalar foi de 5,9% e 7,0%. Os preditores independentes de mortalidade foram o transplante unilateral e o uso de circulação extracorpórea durante o transplante.

Thabut et al (5), revisaram os dados da ISHLT em 2006 e verificaram que a sobrevida mediana no trans-

plante bilateral foi de 6,41 anos vs. 4,59 anos no transplante unilateral ( $p < 0,0001$ ). Em pacientes com menos de 60 anos, essa foi maior no transplante bilateral. Por outro lado, em pacientes com mais de 60 anos, a vantagem de sobrevida foi muito pequena para o transplante bilateral. Naquele estudo, verificou-se também uma vantagem de sobrevida para pacientes operados antes de 1998 do que naqueles operados antes de 1998 (mediana de sobrevida de 6,72 anos vs. 4,90 anos;  $p < 0,0001$ ).

Em 2006, Gunes et al. (7) avaliaram 165 pacientes com enfisema em estágio avançado operados entre 1999 e 2003, sendo que 66 foram submetidos ao procedimento bilateal e 99 ao unilateral. Os dois grupos apresentavam características semelhantes. A sobrevida em 5 anos naqueles submetidos ao transplante unilateral e bilateral foi de, respectivamente, 47% e 81%.

Apesar da vantagem de sobrevida do procedimento bilateral, Munsun et al. lembram que o transplante unilateral no enfisema possibilita que mais pulmões sejam transplantados em outros grupos de doença, diminuindo a alta mortalidade na fila de determinados grupos com fibrose pulmonar idiopática (8). Seria uma questão para a sociedade responder entre salvar mais vidas ou propiciar uma sobrevida mais longa para aqueles que tem a fortuna de serem transplantados.

### DOADOR

Uma vez que surge um potencial doador de pulmão, o receptor é escolhido de acordo com o grupo sanguíneo do doador e o tempo na fila de espera. Esse critério não considera a gravidade do receptor e, portanto, a mortalidade na fila de espera, o que produz uma morte maior de pacientes com fibrose pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar idiopática enquanto aguardam na fila de transplante.

Nos EUA, iniciou-se, em maio de 2005, a alocação de pulmões para transplante de acordo com o critério de gravidade do receptor e a perspectiva de sobrevida com o transplante, sistema esse denominado *Lung Allocation Score System*. Isso levou a uma redução na fila de espera e no tempo de espera (de 2 anos para 153 dias). Contribuiu também para isso um aumento na doação nos EUA no período de 2003-2005 (21%). Houve também, devido ao critério de gravidade, uma redução do número de pacientes com enfisema transplantados (aproximadamente 26% dos transplantes realizados). Por outro lado, houve uma queda nos números de sobrevida e um maior tempo de internação por se transplantar pacientes mais graves (9).

Para receptores com enfisema que têm diâmetros torácicos aumentados, admitem-se doadores maiores. Geralmente, uma diferença de 20% é aceita. A compatibilidade de tamanho pode ser verificada medindo-se os diâmetros torácicos (vertical e horizontal) ou estimando-se a capacidade pulmonar total do doador e comparando-a com a capacidade pulmonar total aferida do receptor.

Para o transplante bilateral, eventualmente pode-se aceitar um doador menor.

De interesse mais recente é o uso da perfusão pulmonar ex vivo para a avaliação e a recuperação de enxertos com edema pulmonar. Cypel et al., em 2012 (10), analisaram 50 transplantes com perfusão ex vivo dos enxertos e demonstraram uma sobrevida semelhante quando comparada ao grupo no qual se utilizou doadores com enxertos pulmonares considerados adequados para o transplante e que não foram tratados com a perfusão ex vivo. No grupo de Toronto, 20% do transplantes realizados são com enxertos recuperados com essa técnica.

### PÓS-OPERATÓRIO NO TRANSPLANTE PARA ENFISEMA

No pós-operatório imediato do transplante unilateral, não devem ser usadas altas pressões e pressão expiratória final positiva alta na ventilação mecânica, pelo risco de hiperinsuflação do pulmão nativo (Figura 2). Quando o transplante unilateral é realizado à direita, a hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo tende a rebaixar primeiro o hemidiafragma esquerdo e, portanto, os efeitos compressivos sobre o mediastino e o pulmão transplantado serão menores. Quando a compressão é importante e produz stress hemodinâmico e ventilatório, pode ser necessária a redução volumétrica do pulmão enfisematoso nativo. Essa pode ser realizada concomitantemente com o transplante, quando a hiperinsuflação é antecipada, ou mais adiante, quando se revela significativa do ponto de vista clínico. Do ponto de vista técnico, essa pode ser cirúrgica (toracotomia ou videotoracoscopia), e há relatos da redução volumétrica broncoscópica com válvulas endobrônquicas do tipo Zephyr® (PulmonX Inc., Redwood City, CA, EUA) (11,12).



Figura 2 - Paciente enfisematoso submetido a transplante unilateral direito, conforme cintilografia perfusional e TC. Ocorreu hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo mais complacente que o aloenxerto, porém, sem desvio importante do mediastino e compressão do pulmão transplantado, pois houve o rebaixamento do diafragma, mais fácil de ocorrer à esquerda.

Em 2007, Crespo et al. (11) relataram o caso de um paciente com insuficiência respiratória por hiperinsuflação do pulmão nativo esquerdo, 7 anos após o transplante unilateral direito para o tratamento de deficiência de alfa-1 antitripsina. Foram utilizadas 17 válvulas com colapso total do pulmão nativo, e o paciente foi desmamado da ventilação mecânica.

Em 2011, Crespo et al. (12) avaliaram 65 pacientes enfisematosos com transplante unilateral e observaram que 18% não tinham hiperinsuflação do pulmão nativo, 51% apresentavam hiperinsuflação leve, e 31% tinham hiperinsuflação severa.

Quando necessária, a ventilação do pulmão transplantado com pressões maiores devido, por exemplo, à disfunção primária do enxerto grau 2 ou 3, a ventilação pulmonar independente pode ser uma estratégia a ser empregada. Em casos mais graves, pode-se fazer necessária a assistência circulatória e respiratória extracorpórea até que o quadro se resolva ou como ponte para o retransplante.

O transplante bilateral não traz preocupações acerca da técnica de ventilação, já que ambos os enxertos apresentam complacência semelhante.

A imunossupressão de indução se inicia no pré-operatório imediato, administrando-se azatioprina (2 mg/kg) ou um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus). No transoperatório, na indução ou antes da reperfusão do aloenxerto, o paciente recebe 500-1.000 mg de metilprednisolona.

Dados da ISHLT mostram que a maioria dos programas tem usado o tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona como esquema de imunossupressão no transplante pulmonar (3).

A imunossupressão traz uma série de efeitos colaterais, tais como infecções oportunistas por citomegalovírus, nefrotoxicidade, diabetes e maior incidência de câncer, e, portanto, seus níveis devem ser controlados regularmente conforme o protocolo estabelecido.

### RESULTADOS

De um modo geral, a sobrevida em 5 anos no transplante pulmonar para enfisema pulmonar está em 44-50% (3). Esses números variam conforme a época em que foi realizado o transplante, a idade do receptor, entre outros.

O maior óbice para uma melhor sobrevida a longo prazo no transplante pulmonar é a rejeição crônica, que, no pulmão, se traduz como bronquiólite obliterante (BO), com formação de *plugs* de tecido de granulação na pequenas vias aéreas e fibrose. Em um estudo multicêntrico com 6.991 pacientes, a incidência de BO foi de 57% (13). Na literatura geral, essa varia de 45-75%.

A BO leva a uma perda progressiva da função pulmonar, que pode ser detectada através da espirometria, pela queda do VEF<sub>1</sub> ou CVF > 10% do valor de base

(melhor espirometria) no pós-operatório. A queda do VEF<sub>1</sub> ou da CVF estabelece o diagnóstico da síndrome de BO, quando excluídos infecção e estenose da anastomose brônquica. Não há a necessidade do diagnóstico histológico.

## REFERÊNCIAS

1. Boasquevisque, CHR. Transplante de pulmão, receptor IN: Aide MA, Cardoso AP, Rufino R, David F, Carvalho SR, Lucas VS, Zamboni MM, editores. Pneumologia, Aspectos Práticos e Atuais. 1ª edição. Revinter: Rio de Janeiro, 2001, p. 391-398.
2. Associação Brasileira de Órgãos. Registro brasileiro de transplantes estatísticas de transplante, 2012, p.12.
3. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-ninth annual report. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31 (10): 1045-1095.
4. 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. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan J et al. *J Heart Lung Transplant* 2006, 25 (7), 745-755.
5. Thabut G, Christie JD, Ravaut P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008, (371) 744-51.
6. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:1663-1670.
7. Gunes A, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA, Glanville AR. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J* 2006, 36, 5-11.
8. Jeffrey C. Munson JC, Christie JD, Halpern SD. The societal impact of single versus bilateral lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 84, 1282-1288.
9. Eberlein M, Garrity ER, Jonathan B, Orens JB. Lung allocation in the united states. *Clin Chest Med* 2011, 32; 213-222.
10. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364:1431.
11. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Scirba. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest* 2007, 131 (1):214-216.
12. Crespo MM, Toyoda Y, Bermudez C, Scirba FC, Johnson BA. Abstract 612 Prevalence and Natural History of Native Lung Hyperinflation after Single Lung Transplant for Emphysema. *J Heart and Lung Transplant* 2011, 30 (4), p. S205.
13. Sara A. Hennessy, Tjasa Hranjec, Brian R. Swenson, Benjamin D. Kozower, David R. Jones et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5), 1555-1562.