

TRANSPLANTE PULMONAR NA INFÂNCIA

Jose J. Camargo RS

Fernanda Bonow RS

Sadi M. Schio RS

José C. Felicetti RS

Spencer Camargo RS

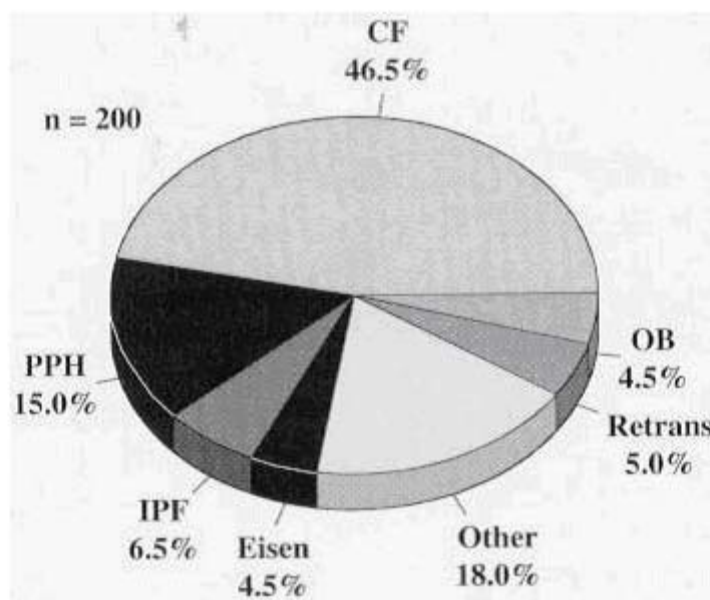
Os primeiros transplantes pulmonares para tratamento de crianças com doenças do parênquima pulmonar ou de sua vasculatura, foram na realidade transplantes cardiopulmonares, seguindo uma idéia vigente no início da década de 80, que considerava o transplante cardiopulmonar mais adequado para tratar pacientes com doenças pulmonares terminais tinham, ou deviam ter, algum comprometimento cardíaco associado.

Com o desenvolvimento da técnica de transplante pulmonar unilateral e bilateral, indubitavelmente mais simples, e a demonstração de que as alterações cardíacas decorrentes de hipertensão pulmonar regrediam com a substituição dos pulmões doentes, o transplante cardiopulmonar se tornou menos freqüente, indicado apenas naqueles casos de hipertensão pulmonar associados a defeitos cardíacos incorrigíveis cirurgicamente, e esporadicamente a casos de doença vascular pulmonar com insuficiência ventricular esquerda (usualmente com cirurgia cardíaca prévia).

Atualmente o transplante bilateral de pulmões é o mais empregado em pediatria, em parte porque a fibrose cística é a indicação mais freqüente de transplante pediátrico, mas também porque há preocupação com o crescimento do enxerto e a eventual sub-função de órgãos oriundos de doadores muito pequenos.

Outras indicações incluem fibrose pulmonar idiopática, hipertensão pulmonar primária, ou secundária a defeitos cardíacos congênitos e uma variedade de doenças parenquimatosas menos freqüentes.

Na análise de 200 casos consecutivos transplantados na Cleveland Clinic e no Barnes-Jewish Hospital em Saint Louis (Fig 1)



*CF: Fibrose cística - IPF: Fibrose pulmonar idiopática - PPH: Hipertensão pulmonar primária
Eisen : Eisenmengers - OB: Bronquiolite Obliterante - Other : Outras.*

INDICAÇÕES

As indicações para transplante pulmonar na infância são genericamente semelhantes às do adulto, ou seja, um paciente com:

- Insuficiência respiratória grave
- Irresponsiva a outras formas de tratamento clínico ou cirúrgico
- Com expectativa de vida menor do que dois anos, compatível com o tempo projetado para permanência em lista de espera.
- Sem outras co-morbidades, especialmente hepáticas, renais e do SNC

- Perfil psicológico e emocional compatível com as exigências de um procedimento de alta complexidade
- Condições sócio-econômicas e familiares de suporte adequadas

CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS

Dependência de corticóide ($>0,5$ mg/Kg/dia de prednisona), implica em dificuldades de cicatrização brônquica e representa uma contra-indicação relativa, até porque é incomum que não se possa reduzir a dose de corticóide até aquém desse limite.

Muitos centros de transplante consideram a necessidade de ventilação mecânica como uma contra-indicação relativa, mas a experiência de centros com experiência em transplante de crianças menores de 6 meses mostram que a maioria delas estava em ventilação mecânica e que este fator não foi determinante do insucesso do transplante mesmo diante desse grau de disfunção cardiorespiratória.

A disponibilização mais rápida de um doador a partir da necessidade de ventilação mecânica, tem impacto na sobrevida e, nesse sentido a utilização de lobos de doadores vivos, permite salvar crianças com remotas chances de sobreviver aguardando em listas de espera por doadores cadavéricos (Spray)

A expectativa de vida sem o transplante é mais difícil de determinar na população pediátrica, mas em geral o momento da inclusão em lista de espera dos potenciais candidatos segue normas razoavelmente seguras, variáveis conforme a doença de base:

Fibrose Cística:

Na fibrose cística, os programas efetivos de reabilitação, especialmente amparados em fisioterapia contínua, antibioticoterapia adequada e nutrição efetiva, tem aumentado a idade média dos portadores de fibrose cística, mas os seguintes critérios tem sido usado como indicativos do melhor momento para o transplante pulmonar :

- VEF1 $< 20\%$ previsto pós-broncodilatador para adultos e $< 30\%$ do previsto para crianças ou mulheres de qualquer idade.
- Hipoxemia de repouso ($\text{PaO}_2 < 55 - 60$ mmHg)
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg)

- Hipertensão pulmonar secundária importante (PMAP > 35 mmHg ou PSAP > 45 mmHg)
- Perda de peso de difícil controle, apesar de manejo agressivo (sonda naso-entérica, jejunostomia, etc...)
- Internações repetidas por infecções mais freqüentes e de controle sugerindo perda de controle da doença.

A fibrose cística representa, nos países desenvolvidos, a principal indicação de transplante pulmonar, dada a maior prevalência da doença entre os anglo-saxões.

Alguns critérios de exclusão de potenciais candidatos não são consensuais, como, por exemplo, a colonização por *Burkholderia cepacia*, que alguns serviços consideram um elemento de alto riscos a ponto de descartar a indicação de transplante, enquanto outros centros, igualmente experientes, não conseguem demonstrar nenhuma diferença significativa na evolução em função da presença desse colonizante. Uma situação idêntica se observa em relação a colonização por *Aspergillus*.

Diferentemente o envolvimento de outros órgãos, como o pâncreas e fígado, podem determinar aumento do risco pós-operatório e eventualmente impõe a necessidade de transplante conjugado de pulmões e fígado, um procedimento de exceção, mas que já começa a prosperar em vários centros especializados.

Um aspecto importante da preparação para o transplante por fibrose cística é o tratamento agressivo da desnutrição, praticamente sempre presente no momento da inclusão em lista de espera desses pacientes que somam as dificuldades metabólicas da pancreatopatia à expoliação de infecções crônicas e ao consumo energético decorrente do esforço respiratório aumentado. O acompanhamento com nutricionista experiente nesse tema, a prescrição de dietas hiperprotêicas e hipercalóricas, e muitas vezes o emprego de métodos mais agressivos como sonda naso-entérica e, na intolerância desta, a gastrostomia ou jejunostomia, têm sido correntemente empregados no afã de combater este problema grave, que pode ser fator de exclusão da lista, ou de fracasso, no caso de se insistir com o projeto de transplantar um paciente severamente desnutrido.

Outra preocupação relevante é o controle efetivo prévio da sinusopatia, expressa na maioria dos casos sob a forma de pansinusite, característica desses pacientes. A colonização

pelas mesmas bactérias da via aérea inferior, é inevitável nessa população, mas não se admite incluir em lista de espera a pacientes com retenção de secreções que podem significar a porta de entrada para sepse pulmonar no pós-operatório. As sinusostomias amplas têm conseguido controlar localmente a infecção, minimizando os riscos de aspiração grosseira de pus da via aérea superior. A sinusostomia, ainda que considerada como uma cirurgia de pequeno porte, exige anestesia geral, e o paciente terá dificuldades para retomar a fisioterapia respiratória, o que pode implicar em graves complicações pós-cirúrgicas. Impõe-se nesses casos uma preparação pré-operatória intensiva com antibioticoterapia múltipla e fisioterapia rigorosa, 4-6 sessões diárias.

Como o paciente com fibrose cística é permanentemente colonizado por bactérias multi-resistentes, invariavelmente *Pseudomonas* e muitas vezes associada a *Staphylococcus*, tem sido recomendada a preservação de um antibiótico, preferentemente ainda não exposto à resistência bacteriana desse paciente, para enfrentar com alguma vantagem os riscos de infecção no pós-operatório.

Fibrose Pulmonar

Na fibrose pulmonar ainda que a expectativa de vida se conte em anos a partir do diagnóstico (média de 6,5 anos) existem casos em que a evolução é mais rápida apesar do tratamento clínico adequado. Como o ritmo de evolução é imprevisível em cada paciente em particular, a recomendação atual é que todo o paciente que tem o diagnóstico de fibrose estabelecido, passe a ser visto por um grupo de transplante pulmonar.

Os seguintes elementos são considerados indicativos do momento de seleção para o transplante:

- presença de hipoxemia que se acentua com exercício
- capacidade vital menor do que 60% do previsto
- piora progressiva apesar do tratamento clínico
- indícios de hipertensão pulmonar secundária

A necessidade crescente de oxigênio e a perda gradual de peso, são elementos importantes a apontar a gravidade da situação e a apressar a indicação do transplante. Nos pacientes portadores de fibrose comprometendo os pulmões de maneira simétrica, o que é o mais freqüente, prefere-se transplantar o pulmão esquerdo, pela maior facilidade de

adequação espacial do novo órgão colocado em uma cavidade pleural retraída para acompanhar a redução de tamanho do órgão fibrótico. Sem a oposição do fígado, o transplante do pulmão esquerdo determina uma rápida descida do hemidiafragma, com expansão completa do órgão normal recém implantado.

A escolha do lado, entretanto será sempre definida pela menor participação funcional de um determinado pulmão, determinado na avaliação inicial, através da cintilografia perfusional.

Figura 2



2 a Paciente feminina de 12 anos com fibrose pulmonar idiopática com 4 anos de evolução. Dependente de O₂ há 18 meses.

2- Cintilografia pulmonar perfusional demonstrando que o pulmão D contribui com apenas 12%.

2-c Controle radiológico um ano pós-transplante unilateral à direita

A grande dificuldade, como era de se presumir, no transplante pediátrico é a obtenção de doador de tamanho compatível, e esta dificuldade está exacerbada na fibrose, onde caracteristicamente há uma acentuada retração do tórax pela doença parenquimatosa, permitindo o uso de doadores até 20% menores do que o receptor.

Cerca de 1/3 dos transplantados por fibrose pulmonar utilizam a circulação extracorpórea (CEC), e esta necessidade é previsível pelo achado de hipertensão pulmonar prévia, e grande dependência de altas doses de oxigênio.

De qualquer maneira a necessidade de CEC é definida no intra-operatório, por ocasião do clampeamento da artéria pulmonar para a pneumonectomia correspondente. Como o uso de circulação extracorpórea aumenta a morbidade e mortalidade, várias manobras têm sido sugeridas para tentar evitá-la, e entre elas o uso de óxido nítrico desde o início da anestesia, tem se mostrado eficiente em muitos casos. Quando apesar do óxido

nítrico a pressão sistólica na artéria pulmonar depois do clampeamento, ultrapassa 60 mmHg, a recomendação é colocar o paciente em extracorpórea para prevenir o edema do pulmão nativo, inevitável quando se mantém esse nível pressórico durante o tempo da pneumonectomia e do implante do enxerto.

Além disso, muitos pacientes com este nível de pressão, agudamente instalado pelo clampeamento da artéria pulmonar, desestabilizam hemodinamicamente, com o surgimento de hipotensão, taquicardia, arritmias e dessaturação, tornando a circulação extracorpórea (CEC) imperativa. A disponibilização de máquinas modernas que permitam inclusive a hemofiltração, com retirada de volume no final do procedimento, é considerada fundamental para atenuar os riscos da circulação extracorpórea. Comparativamente os pacientes que utilizam CEC, permanecem mais tempo em ventilação mecânica no pós-operatório, com um desmame mais lento do que os pacientes que não necessitaram CEC.

Hipertensão Pulmonar

Esta é a patologia de mais difícil previsão de expectativa de vida, principalmente porque muitos pacientes morrem subitamente por arritmias graves.

A maior morbimortalidade do transplante por hipertensão pulmonar primária e os resultados a médio e longo prazo inferiores às outras doenças tratáveis com transplante pulmonar, têm estimulado a busca de soluções clínicas alternativas para esta doença. Depois de definido que o uso de anticoagulação aumenta a expectativa de vida desses pacientes houve importantes avanços com o uso de drogas vasodilatadoras, inicialmente os bloqueadores de cálcio e mais recentemente e a prostaciclina.

Numa revisão recente de hipertensão pulmonar primária em crianças (Barst, 1999) ficou demonstrado que a expectativa de vida em 5 anos é de 97% versus 35% entre os respondedores e os não respondedores ao uso de bloqueadores de cálcio. Por outro lado o uso de prostaciclina por infusão venosa contínua nas crianças para as quais os bloqueadores tinham falhado, determinou uma expectativa de vida em 5 anos de 92%, comparado com apenas 29% para as crianças que não responderam à prostaciclina, ou não tinham a droga disponível. Este mesmo trabalho demonstrou que os números alcançados com a

prostaciclina IV eram comparáveis aos obtidos com o transplante, em 3 anos de seguimento.

Antes do advento da prostaciclina de infusão contínua, 30-40% dos pacientes com HPP morriam em lista de espera. Esta nova terapia virtualmente eliminou esta situação dramática, e coloca o transplante não como solução *ab initio*, mas como uma alternativa cogitável para os pacientes não respondedores da terapia vasodilatadora, ou para aqueles que depois de uma resposta inicial, deixaram de responder satisfatoriamente. Há muitos relatos de casos e estudos sugerindo que possa haver um maior sucesso da terapêutica da HP quando utilizamos drogas em associação, como, por exemplo, a utilização de prostaciclina e sildenafil, principalmente, quando o paciente não responde isoladamente a alguma delas, ou desenvolve tolerância à mesma. Para a conclusão final, entretanto, dependemos ainda de mais estudos neste sentido.

O que se pode afirmar com segurança no momento atual, é que o transplante de pulmão, deixou de ser a primeira opção terapêutica nos portadores de hipertensão pulmonar, reservando-se esta modalidade terapêutica aos pacientes que não responderam à terapia vasodilatadora, ou àqueles que deixaram de responder depois de algum tempo de tratamento.

De qualquer maneira os seguintes critérios têm sido sugeridos como indicativos da necessidade de inclusão imediata em lista de espera para transplante de pulmão:

- Classe III ou IV na NYHA
- Não resposta ao uso regular de vasodilatadores.
- PMAP > 80 mmHg
- Índice Cardíaco < 2,5 l/seg/m²
- Pressão em átrio D > 10 mmHg
- Saturação venosa < 63%

Do ponto de vista técnico a tendência moderna é a de transplante bilateral seqüencial, com circulação extracorpórea desde o início, ainda que no transplante unilateral os resultados possam ser satisfatórios. A preferência pelo transplante bilateral se deve ao fato de que, se ocorrer qualquer disfunção precoce do enxerto (injúria de reperfusão, edema por hiper-hidratação, rejeição ou infecção), a perfusão continuará se fazendo quase exclusivamente no pulmão transplantado, o que implicará em dessaturação grave por shunt

severo. Isso se deve à rigidez da rede vascular do pulmão nativo que determina que, devido a menor resistência, o fluxo sanguíneo se faça predominantemente no pulmão transplantado, mesmo na presença de eventuais disfunções do enxerto.

Apesar do emprego sistemático de medidas profiláticas como, restrição hídrica, decúbito elevado com pulmão transplantado para cima, pressão positiva expiratória, vasodilatadores inaláveis ou intravenosos, e sedação profunda com ou sem curarização, ainda podem ocorrer inexplicáveis crises de hipertensão pulmonar de instalação rápida, com edema pulmonar maciço.

Ainda que essas dificuldades descritas, possam ser efetivamente melhor manejadas atualmente, há um consenso de que, sempre que possível, o transplante por hipertensão pulmonar, deve ser bilateral.

TRANSPLANTE LOBAR

A experiência pioneira de Starnes (1991), buscou solucionar uma dificuldade importante, a de obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos. Como o doador pediátrico é ainda mais raro, e há uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante lobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma proposta ousada e inteligente.

O candidato ideal ao transplante com doadores vivos é um pneumopata terminal, na maioria das vezes com fibrose cística, em geral uma criança grande ou um adolescente, com uma caixa torácica do tamanho aproximado do lobo de um adulto. O receptor não pode ser tão pequeno que um lobo de adulto não caiba na cavidade, nem tão grande que um lobo inferior de adulto não consiga preencher a cavidade pleural. Como a questão é meramente de adequação espacial, alguns casos de transplante lobar têm sido feitos em adultos com tórax pequeno.

Os doadores devem ser familiares, preferentemente os pais, para usufruir ao máximo das vantagens decorrentes da similitude imunológica, seguramente responsável pela evolução tardia mais favorável desse grupo de pacientes.

Quando se apresenta essa situação a avaliação dos três candidatos envolvidos no projeto, começa pela tipagem sanguínea e pela determinação da compatibilidade de tamanho na relação tórax receptor/lobo inferior de cada um dos doadores potenciais.

Em relação ao sistema ABO, se permite os mesmos critérios utilizados nas transfusões sanguíneas das urgências, ainda que o ideal é que haja compatibilização perfeita entre o receptor e cada um dos doadores.

O segundo item, o da compatibilização de tamanho, é essencial, visto que, se implantados, órgãos maiores do que a cavidade torácica do receptor, podem ocorrer problemas hemodinâmicos graves decorrentes de compressão cardíaca. Por outro lado a experiência com redução do volume dos lobos a serem implantados, resultou mal sucedida porque implica em hematomas no lobo que tendem a se expandir por efeito da anti-coagulação indispensável na CEC, e certamente comprometem a função inicial dos lobos implantados. Uma pequena discrepância para menos é até desejável quando o receptor apresenta algum grau de hiper-insuflação pulmonar pela doença de base.

A relação tórax receptor/lobo inferior de cada um dos doadores potenciais pode ser definida com precisão quase matemática com a tomografia helicoidal com volumetria, conforme técnica desenvolvida no nosso serviço (Irion, 2002) que, traça uma linha no meio da zona de maior rarefação vascular visualizada na CT e com isso identifica o plano cissural e estabelece os limites geográficos do lobo e a seguir calcula o seu volume, o qual é comparado com o volume da caixa torácica do receptor. Figura.3



Figura 3 : *Volumetria do lobo inferior esquerdo estabelecida pela CT helicoidal*

A avaliação dos doadores se completa com uma extensa avaliação clínico-laboratorial que confirme a higidez de cada candidato, e inclui avaliação funcional

pulmonar completa, descartando-se os doadores potenciais com capacidade pulmonar total abaixo de 85% do previsto.

Além da avaliação sorológica para herpes, CMV, toxoplasmose, doença de Chagas, anti-HIV, etc..., os candidatos são também submetidos à fibrobroncoscopia e arteriografia pulmonar em perfil corresponde ao lado planejado para a doação, visando excluir alguma anomalia anatômica que impedisse o aproveitamento do lobo.

A técnica proposta por Starnes utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes, (pai e mãe na maioria das vezes), para substituir respectivamente um e outro pulmão. Figura 4

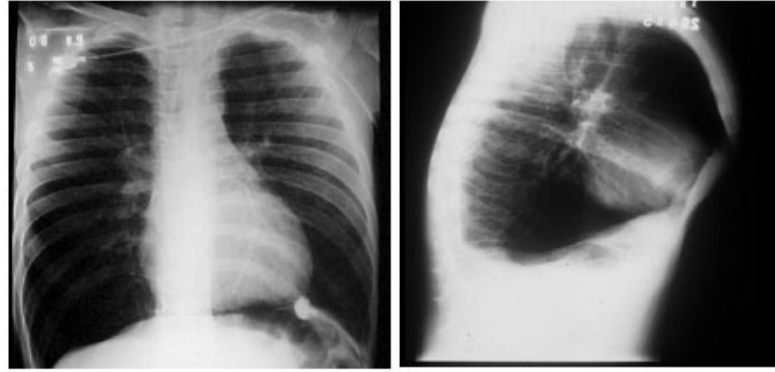


Figura 4 a: Radiogramas em F e P de menino de 12 anos com bronquiolite obliterante e hiperinsuflação severa. FEV1: 12% do previsto.

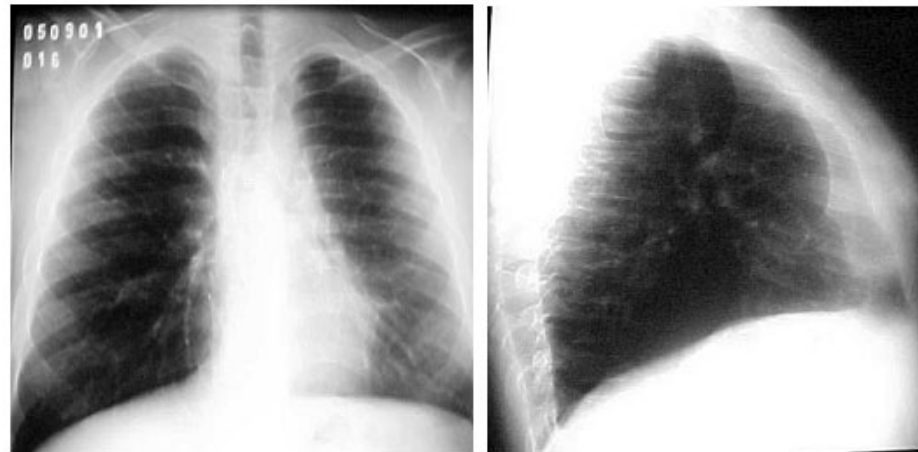


Figura 4-b Controle radiológico 2,5 anos depois do transplante bilobar (lobos inferiores de pai e mãe). Paciente com vida normal. FEV1: 97% do previsto. (durante este período o paciente cresceu 13 cm e a capacidade vital aumentou 290 ml)

As semelhanças anatômicas do lobo inferior com o pulmão correspondente facilitam enormemente a técnica do transplante lobar. Nossa experiência recente com sete pacientes pediátricos que receberam lobos inferiores de doadores vivos, confirmam essa observação.

Do ponto de vista técnico o transplante é feito de forma seqüencial em três salas cirúrgicas paralelas, com lobectomia inferior esquerda do primeiro doador e pneumonectomia correspondente do receptor, realizadas simultaneamente, para que o

tempo de isquemia seja o mais curto possível. O lobo removido do doador é preservado na bacia usando-se um modelo de insuflação e perfusão que simula perfeitamente a preservação no doador cadavérico.

O transplante lobar deve ser iniciado pelo lado funcionalmente menos partipativo na cintilografia, ou pelo lado esquerdo em caso de doença simétrica, tentando-se com isso evitar a necessidade de CEC prolongada.

Durante o implante do segundo lobo temos utilizado a CEC eletivamente, de modo a não submeter o lobo contralateral recém implantado, a todo o fluxo, o que poderia implicar em injúria de reperfusão.

No pós-operatório a tendência é que o receptor seja extubado precocemente, o que na nossa experiência tem sido possível na metade dos casos.

A EVOLUÇÃO PÓS-TRANSPLANTE BILOBAR :

Com o decorrer do tempo a experiência com esta população consagrou algumas observações:

- a operação sobre os doadores tem sido realizada com a morbidade presumível de uma lobectomia, com o benefício de que o paciente é absolutamente hígido.

Na experiência de Saint Louis as complicações pós-cirúrgicas dos doadores foram mais frequentes , mas o grupo mais experiente em transplante lobar tem relatado poucas intercorrências (flutter, re-intervenção por sangramento, persistência do escape de ar por mais de 5 dias) e sem implicações na recuperação final do paciente.

-o transplante deve ser bilobar, pois um lobo isolado oferece parenquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações frequentes como injúria de reperfusão, rejeição aguda, infecção, etc...

- os episódios de rejeição aguda no pós-operatório são frequentes e podem ser intensos apesar do grau de parentesco, o que se atribui à grande competência imunológica, característica da infância, especialmente depois dos 3 anos de idade. Entretanto como o manejo da rejeição aguda com as drogas atuais tem sido efetivo, este comportamento não chega a interferir com a evolução.

- como temos, nesta circunstância, dois doadores, as rejeições agudas em 30% dos casos são unilaterais ou, quando bilaterais, assimétricas, demonstrando que o organismo do receptor tende a reconhecer os órgãos transplantados como estranhos, de maneira

diferentes e em tempos diferentes. Quando as rejeições comprometem ambos os lobos ao mesmo tempo e com a mesma intensidade, o comprometimento funcional pode ser severo. (Figura 5)

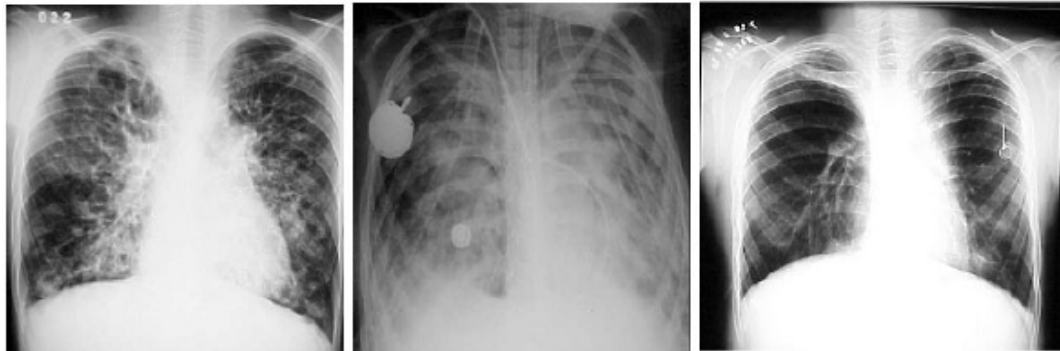


Figura 5.

- a- Paciente masculino de 14 anos com fibrose cística severa
- b- Rejeição aguda bilateral e simétrica no 9º pós-op de transplante bilobar com doadores vivos (pai e mãe)
- c- Controle radiológico tardio (1 ano) com excelente resultado funcional (VEF1: 107% do previsto)

O achado tardio de bronquiolite obliterante, que sabidamente é uma manifestação de rejeição crônica, é muito raro neste grupo em que os doadores são obrigatoriamente familiares. Na experiência de Starnes, a comparação entre transplantados com doadores vivos e transplantados com doadores cadavéricos em termos de sobrevida, foi amplamente favorável ao primeiro grupo. A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco, certamente tem participação expressiva nos resultados tardios: enquanto nos transplantes convencionais a expectativa de sobrevida em 5 anos é de apenas 50%, com doadores vivos relacionados, a expectativa de vida sobe para 72%, em 5 anos.

O grupo de Starnes (1999) comparou 14 transplantados com doadores vivos com 11 transplantados com doadores cadavéricos e verificou que os episódios de rejeição aguda e as provas funcionais pulmonares (VEF1 e FEV25-75%) eram comparáveis nos dois grupos em um ano, mas em 24 meses as diferenças eram ostensivas: enquanto no grupos dos doadores vivos não havia nenhum caso de bronquiolite obliterante (BO), no grupo de doadores cadavéricos 86% dos pacientes tinham algum indício de bronquiolite. O relato ulterior da experiência desse grupo, ampliada para 53 casos, revelou a persistência das diferenças anteriormente observadas. A incidência baixíssima de BO, e o achado de

infecção como principal causa de morte no grupo de doador vivo, levou os autores, a cogitarem de um esquema de imunossupressão mais leve e um regime de antibioticoterapia mais pesado neste grupo (Woo, 2001). Os autores consideram o transplante pulmonar com doador vivo, o procedimento ideal em crianças.

- Outro aspecto interessante é o crescimento do órgão transplantado, acompanhando o ritmo do receptor. A presença do hormônio do crescimento no receptor pediátrico, explica porque um órgão maduro colocado num receptor em desenvolvimento, retoma o crescimento. A experiência de Ro e cols (2001) documentou o crescimento verdadeiro da via aérea em acompanhamento com tomografia computadorizada, demonstrando que os lobos implantados crescem, acompanhando o crescimento corporal do receptor.

PECULIARIDADES DO TRANSPLANTE PULMONAR EM CRIANÇAS MUITO PEQUENAS

Apesar das previsíveis dificuldades de se obter doadores tão pequenos, já existem experiências incipientes com transplante pulmonar em crianças muito pequenas. Recentemente o grupo de Saint Louis relatou a experiência com 19 pacientes transplantados com menos de seis meses de idade. Na maioria dos casos (13 pacientes) a enfermidade era parenquimatosa, enquanto que os 6 restantes eram portadores de doença vascular pulmonar. Todos foram submetidos a transplante bilateral, e ainda que a mortalidade cirúrgica tenha sido mais alta (32% ou 6/19 pacientes) do que a observada nas crianças maiores, a sobrevida tardia foi comparável a dos demais grupos pediátricos (44% em um seguimento máximo de 6 anos).

As complicações brônquicas e os episódios de rejeição aguda são igualmente comparáveis, mas a rejeição crônica parece menos frequente neste grupo em particular, com a ocorrência de bronquiolite obliterante em apenas 2 dos 13 sobreviventes (15%), em um seguimento de 3 anos. A capacidade residual funcional e as provas de função pulmonar têm aumentado gradualmente, sugerindo crescimento pulmonar em paralelo com o crescimento corporal.

A EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Os dados coletados do Registro Internacional do Transplante de Pulmão de Saint Louis demonstraram que as crianças evoluem tão bem quanto os adultos com sobrevida de 67% no primeiro ano e 57% no segundo ano, com pequenas oscilações de um centro para outro. O Grupo de Saint Louis não conseguiu demonstrar diferença de risco quando comparou crianças com mais ou com menos de 3 anos de idade por ocasião do transplante.

A necessidade de ventilação mecânica pré-transplante, a dependência de altas doses de oxigênio suplementar, a presença de vasos colaterais aortopulmonares, e o tempo de isquemia prolongados, têm sido repetidamente arrolados como elementos de risco cirúrgico, com impacto na mortalidade pós-operatória precoce.

A rejeição aguda é freqüente em crianças, tanto quanto em adultos, ainda que aparentemente menos prevalente em crianças menores de 3 anos de idade. [Sweet, Os episódios de rejeição são mais freqüentes nos primeiros seis meses de evolução mas podem ocorrer em qualquer momento.

A incidência de rejeição crônica ou bronquiolite obliterante também (BO) é alta em crianças. Os grupos de Saint Louis e Pittsburgh que encontraram 24% e 50% de BO em adultos, descreveram esta complicação tardia em 27% e 18%, dos paciente pediátricos transplantados. Por outro lado não são claras as razões dos altos índices de BO pós-transplante cardiopulmonar por fibrose cística, onde tem sido descrita em até 48% dos casos acompanhados em 3 anos, (Whitehead,1995) ainda que a má absorção da ciclosporina em fibrose cística e os fatores naturais do crescimento, tenham sido considerados como eventuais responsáveis por índices mais elevados de rejeição crônica.

O nível de atividade e a qualidade de vida costumam ser ótimos pós-transplante pulmonar em crianças. A avaliação funcional pulmonar costuma alcançar o pico de excelência em seis meses. Na experiência de Pittsburg apenas 2 dos 26 sobreviventes não retornaram a atividade física normal, e 21 dos 22 sobreviventes da experiência inicial de Saint Louis, estavam em condição ambulatorial.

COMPLICAÇÕES

As complicações infecciosas são as mais freqüentes em transplante pediátrico, à semelhança do que ocorre em adultos, sendo mais comuns no pós-operatório de transplante pulmonar do que em qualquer outro transplante de órgão sólido.

Por razões ainda não bem entendidas algumas infecções como vírus sincicial, adenovirus, e o vírus da parainfluenza podem causar infecções graves e eventualmente fatais

A maioria das crianças tem sorologia prévia para citomegalovirus (CMV) negativa, e isso aumenta o risco de infecções graves quando esses pacientes fazem a infecção primária por CMV já imunodeprimidos. Se um receptor CMV negativo recebe um órgão de um doador CMV positivo, o risco é particularmente alto, especialmente sob a forma de pneumonia.

O uso de ganciclovir profilático e provavelmente o emprego de imunoglobulina hiperimune para CMV, podem retardar o início e diminuir a severidade da infecção por CMV.[11]

À semelhança do que ocorre em adultos, ganciclovir é uma droga eficaz para as infecções por CMV, especialmente quando se apresentam como infecções isoladas. A associação com outros agentes, especialmente fúngicos, aumentam muito a mortalidade. As infecções por *Aspergillus* são problemáticas em pacientes pediátricos. As fontes de contaminação incluem a inalação de fungos de ambientes contaminados, colonização de linhas de sutura, e colonização endógena da via aérea em pacientes com fibrose cística. A infecção pode se expressar por traqueobronquite, pneumonia, aspergiloma ou aspergilose invasiva. O uso profilático de anfotericina inalatória ou de itraconazole oral, podem reduzir os riscos de infecção por *aspergillus*.

Nos pacientes com fibrose cística, a habitual colonização da via aérea superior com bactérias gram negativas, aumenta o risco de contaminação do enxerto com estas bactérias, especialmente quando há algum tipo de injúria no órgão transplantado. Quando a evolução inicial é favorável, a regra é que o enxerto se mantenha estéril, mas com a presença de

injúria de reperfusão, rejeição aguda ou infecções virais, aumenta muito o risco de proliferação bacteriana no órgão transplantado a partir de germes da via aérea superior.

Uma situação semelhante se observa no pós-operatório tardio de fibrose cística quando freqüentemente se observa a negatização do escarro pós-transplante, persistindo estéril por muitos meses ou anos se a evolução for normal, mas recolonizando precocemente por pseudomonas, se surgem indícios de bronquiolite obliterante.

As complicações brônquicas, como era de se esperar pelo menor calibre da via aérea no paciente pediátrico, são ligeiramente mais freqüentes nesta população, se manifestando como estenoses cicatriciais ou broncomaláceas. A broncomalácea ainda que pouco freqüente em crianças, é de difícil manejo devido à tendência oclusiva da via aérea de pequeno calibre, especialmente na expiração. Dilatações repetidas e menos freqüentemente o uso de stents brônquicos podem ser necessários.

PECUALIDADES DO TRANSPLANTADO PEDIÁTRICO

A primeira distinção precisa ser feita entre os pacientes pediátricos com menos ou com mais de 3 anos de idade. Na experiência do Barnes Hospital (Sweet, 1997) as crianças menores de 3 anos de idade rejeitam menos que as outras, e entre elas não foi observado casos de bronquiolite obliterante por rejeição crônica

Em geral a incidência de bronquiolite obliterante tem sido relatada em níveis tão elevados como 50% em pacientes pediátricos, o que parece paradoxal considerando-se que muitos centros relatam menos rejeição aguda nestes pacientes, mas aparentemente outros fatores favorecem a ocorrência de bronquiolite obliterante, como as freqüentes infecções virais por CMV, e a dificuldades de manutenção de uma imunossupressão uniforme nesta faixa etária, em função, por exemplo, da maior velocidade de eliminação hepática da ciclosporina e do tacrolimus nessa população, exigindo por isso mesmo, doses mais altas e de administração mais amiúde.

A maioria das crianças ainda não teve contato com o vírus Epstein-Barr (EBV), o que implica em risco aumentado dessa infecção viral se receberem um órgão de um doador positivo, e presumivelmente uma maior probabilidade de desenvolverem doença linfoproliferativa no futuro.

Nas experiências de St. Louis e Pittsburgh, a ocorrência de doença linfoproliferativa foi de 9% e 22%, respectivamente. O sítio primário mais freqüente é o órgão transplantado, mas outras localizações, como o SNC, têm sido descritas. Um aspecto interessante dessas experiências é o relato de que além da infecção primária com Epstein-Barr, muitas crianças receberam imunossupressão aumentada com agentes citolíticos, o que parece favorecer essa complicação tardia. Do mesmo modo a experiência incipiente com tacrolimus sugere que com essa droga a incidência de doença linfoproliferativa é mais comum do que com a ciclosporina. (Cox, 1995)

A biópsia transbronquica, considerada uma arma imprescindível no acompanhamento dos pacientes transplantados adultos, é problemática em crianças muito pequenas, pelas dificuldades de manejo de uma via aérea tão exígua e pela inexistência de pinças adequadas para coleta de material representativo. Por outro lado, a ocorrência de sangramentos e de pneumotórax, é mais comum em pacientes pediátricos.

Outro problema característico do paciente pediátrico é o acesso venoso, o que geralmente é solucionado com o uso de portocaths semidefinitivos, os quais devem ser retirados depois de poucos meses, para que não funcionem como fontes de colonização bacteriana.

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DA FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística, líder nas indicações de transplante pulmonar em muitos serviços internacionais, se associa a vários problemas no pós-transplante:

- a insuficiência pancreática e a decorrente má absorção de alimentos, determina que muitos pacientes apresentem osteoporose, que tenderá a se agravar com o uso diário de prednisona no pós-transplante. Compressão medular e fraturas patológicas poderão representar graves dificuldades nesses pacientes.

- a tendência à obstrução intestinal, também atribuída a insuficiência pancreática, costuma se agravar no pós-transplante pela imobilidade do paciente, o uso de sedação com narcóticos e a redução da motilidade intestinal determinada pela azathioprina. A profilaxia e o reconhecimento precoce dessa complicação evitará a perfuração intestinal e cirurgias desnecessárias e arriscadas.

- A colonização inevitável da via aérea do paciente cístico com *P. aeruginosa* e germes afins, determina um risco adicional de infecção do enxerto por essas bactérias. Alguns centros, como por exemplo, o de Toronto, considera a colonização prévia por *Burkholderia cepacia*, um contra-indicação absoluta para o transplante. Outros centros não chegam ao extremo de contra-indicar, mas admitem que a presença desse colonizante aumenta a morbi/mortalidade no pós-transplante precoce. Outros microorganismos como *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas*), *Alcaligenes xylosoxidans*, e *Aspergillus fumigatus*, frequentemente persistem no epitélio respiratório da traquéia e dos seios da face, e representam um grande desafio terapêutico no paciente imunodeprimido.

- A tendência à cronificação da sinusite pelos germes acima mencionados encarecem a importância de uma preparação adequada no pré-transplante através de sinusotomias amplas e um manejo agressivo com antibióticos no pós-transplante. A maior tendência à rejeição crônica, observada em pacientes transplantados por fibrose cística, tem sido atribuída ao desequilíbrio imunológico, provocado por sinusite crônica incontrolável, visto que a inflamação sistêmica pode alterar o metabolismo do P-450 de medicações imunossupressoras, especialmente da ciclosporina A

- Outros problemas decorrem das dificuldades de absorção das drogas e exigem estratégias diferenciadas nesses pacientes. Não está claro se a ciclosporina e o tacrolimus tem um metabolismo diferente na fibrose cística, mas a eliminação da prednisona é mais rápida e muitos antibióticos, especialmente os aminoglicosídeos, devem ser administrados em doses mais altas e com intervalos menores, do que os recomendados nos outros transplantados.

- A absorção da ciclosporina, dificultada na formulação inicial, melhorou significativamente com o desenvolvimento da nova apresentação chamada Neoral (Sandoz, East Hanover, NJ), uma micro-emulsão melhor absorvida em todos os pacientes, incluindo os císticos.
- Presumivelmente pela grande variabilidade de absorção da ciclosporina, os císticos têm maior chance de complicações neurológicas no pós-transplante do que os outros pacientes.

O ACOMPANHAMENTO DO TRANSPLANTADO PEDIÁTRICO A LONGO PRAZO

O paciente pediátrico, à semelhança do adulto, retorna a sua cidade de origem depois que se logra uma boa estabilização do curso pós-operatório com imunossupressão adequada e função pulmonar preservada.

A família é esclarecida de que qualquer mudança clínica precisa ser valorizada porque pode significar o início de alguma complicação importante, especialmente infecção por CMV ou as manifestações mais incipientes de bronquiolite obliterante. O estabelecimento de um vínculo permanente entre o médico pediatra de origem e o centro de transplante é indispensável para o acompanhamento exitoso do transplantado.

Qualquer mudança de medicamentos precisa ser analisada em conjunto pela freqüente interação de drogas que pode mudar a atividade imunossupressora.

Periodicamente o paciente deve retornar ao centro de transplante para revisões regulares, biópsia transbronquica de controle, e eventuais ajustes nas drogas de manutenção da imunossupressão.

Depois de 6 meses é comum que se tenha definido o perfil do transplantado como rejeitador ou não rejeitador. Em função desses elementos se poderá eventualmente reduzir as drogas, buscando a posologia ideal que assegure profilaxia de rejeições com mínimo de efeitos.

A rotina de exercícios físicos e a reabilitação nutricional, muitas vezes iniciada antes do transplante devem ser mantidas e intensificadas, com permanente esforço no sentido do retorno a uma vida mais próxima do normal possível.

Os cuidados com prevenção de exposição a elementos deletérios como fumo, poeiras e so, excessivo, são importantes, sem que essa preocupação interfira com o retorno a escola e às atividades normais da idade.

CONCLUSÕES

O transplante pulmonar se afirma cada vez mais como uma modalidade terapêutica confiável para doenças respiratórias terminais em crianças, com expectativa de sobrevida comparáveis aos dos adultos. A fibrose cística é a indicação mais freqüente de transplantes em crianças, seguida de doenças vasculares pulmonares e fibrose pulmonar idiopática. As complicações infecciosas, especialmente as virais são freqüentes, e a doença linfoproliferativa é mais comum em crianças, provavelmente porque muitas delas se expõem à infecção primária com Epstein Barr após o transplante.

Outras complicações como hipertensão, hipercolesterolemia, disfunção renal e estenoses de via aérea, são semelhantes às descritas em adultos. As crianças com fibrose cística enfrentam as dificuldades peculiares à doença de base, mas a expectativa de sobrevida pós-transplante tem aumentado na medida em que a experiência cirúrgica cresce.

Referencias

- Barst, R.J.: Recent Advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Ped Clin of North America*, 1999; 46: 331-45
- Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF, et al. Perioperative Complications After Living Donor Lobectomy *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120:909-15, 2000 - Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, et al: Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 97:103-111, 1996 - Bridges ND, Mallory GB, Huddleston CB, et al: Lung transplantation in infancy and early childhood. *J Heart Lung Transplant* 15:895-902, 1996 - Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, et al: Livingrelated donor lobectomy for bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 57:1423-1428, 1994 - Cohen AH; Mallory GB Jr; Ross K; White DK; Mendeloff E; Huddleston CB; Kemp JS: Growth of lungs after transplantation in infants and in children younger than 3 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* - 1999; 159: 1747-51 - Couetil JPA; Houssin DP; Soubrane O; et al Combined Lung and Liver Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis: A 41/2 - year Experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110:1415-1423, 1995

-Cox KL, Lawrence-Miyasake LS, Garcia-Kennedy R, et al: An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation* 59:524-529, 1995

-Goldstein LS, Haug M, Stillwell PC, et al: Central nervous system (CNS) complications following lung transplantation - *Am J Respir Crit Care Med* 153:A265, 1996

-Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official report--1996. *J Heart Lung Transplant* 15:655-674, 1996

-Huddleston CB: Surgical complications of lung transplantation in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 15:296-304, 1996

-Huddleston CB; Sweet SC; Mallory GB; Hamvas A; Mendeloff EN : Lung transplantation in very young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118 796-804

-Irrion, K, Camargo, JJ, Porto, NS, et al: Helicoidal computer tomography measurement of lung volume for in vivo lung transplantation: determination of compatibility of donors inferior lobes and receptors lungs with 3D surface rendering, ATS 2002, 98th International conference, Atlanta, 2002.

-Kurland G: Pediatric lung transplantation: Indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 8:277-285, 1996

- Kern JA, Tribble CG, Flanagan TL, et al: Growth potential of porcine reduced-size mature pulmonary lobar transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1330-1332, 1992

-McLaughlin, V.V., Genthner, D.E., Panella, M.M., et al. Reduction in Pulmonary vascular resistance with long-term Epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*, 1998; 338: 273-77

-Mallory, GB Cohen, AH :Donor considerations in living related donor lung transplantation. *Clin Chest Med.* 18:239, 1997

-Maurer JR, Tulis DE, Grossman RF, et al: Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 101:1056-1059, 1992

-Noyes BE, Kurland G, Orenstein DM, et al: Experience with pediatric lung transplantation. *J Pediatr* 124:261-268, 1994

-Pasque JH, Cooper JD, Kaiser LR, et al: Improved technique for bilateral lung transplantation: Rational and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 49:785-791, 1990

-Ro PS; Bush DM; Kramer SS; Mahboubi S; Spray TL; Bridges ND: Airway growth after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* -2001; 20: 619-24

-Spray TL,

Mallory GB, Canter CB, et al: Pediatric lung transplantation: Indication, techniques, and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:990-1000, 1994

-Snell GI, de Hoyos A, Krajden M, et al: Pseudomonas cepacia in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 103:466-471, 1993

-Starnes VA, Marshall SE, Lewiston NJ, et al: Heart-lung transplantation in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Surg* 26:434-438, 1991

-Starnes VA; Barr ML; Cohen RG; Hagen JA; Wells WJ; Horn MV; Schenkel FA Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* - 1996; 112: 1284-91

- Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, et al: Comparison of Outcomes Between Living Donor and Cadaveric Lung Transplantation in Children. *Ann Thorac Surg*, 68:2279, 1999

Stillwell PC; Mallory GB - Pediatric lung transplantation. *Clin Chest Med* -1997; 18: 405-14

-Sweet SC, Spray TL, Huddleston CB, et al: Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155: 1027-35.

-Whitehead BF, Rees PG, Sorensen K, et al: Results of heart-lung transplantation in children with cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:1-6, 1995

-. Woo MS; MacLaughlin EF; Horn MV; Szmuszkowicz JR; Barr ML; Starnes VA
Bronchiolitis obliterans is not the primary cause of death in pediatric living donor lobar lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2001;20 : 491

-Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al: Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung transplant study group. *J Heart Lung Transplant* 15:1-15, 1996