

Transplante pulmonar – indicações e modalidades

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki SP

Leandro Rosa Souza SP

INDICAÇÕES GERAIS

O transplante pulmonar é atualmente considerado mais uma opção terapêutica capaz de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida de pacientes com doença pulmonar avançada, após esgotadas as alternativas de tratamento clínico ou cirúrgico. Nos últimos anos tem se atingido crescentes índices de sobrevida.

As principais doenças com indicação de transplante são:

- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Fibrose pulmonar idiopática;
- Fibrose cística;
- Hipertensão arterial pulmonar idiopática;
- Síndrome de Eisenmenger.

Deve-se considerar a indicação do transplante quando o paciente apresentar limitação a suas atividades habituais, com expectativa de vida estimada entre 18 a 24 meses, apesar da otimização terapêutica, medicamentosa, reabilitação pulmonar, oxigenoterapia, ou mesmo cirúrgica.

QUANDO INDICAR O TRANSPLANTE?

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica/ Deficiência de Alfa-1-antitripsina:

- VEF1 pós broncodilatador $\leq 20 - 25\%$;
- PaO₂ < 55 a 60 mmHg;
- PaCO₂ ≥ 55 mmHg;

- Sinais de cor pulmonale;
- Pacientes com piora clínica evolutiva apesar de otimização medicamentosa, oxigenoterapia contínua e reabilitação pulmonar.

Antes de indicar o transplante no paciente com DPOC, avaliar se há indicação de cirurgia de redução do volume pulmonar.

Fibrose cística/ Bronquiectasias:

Na fibrose cística e também em bronquiectasias de outras causas, o transplante pulmonar é indicado quando:

- VEF1 for $\leq 30\%$ do predito ou seu rápido declínio;
- Apresentar piora clínica acelerada (aumento da frequência de internações, hemoptise maciça e queda do estado nutricional), apesar do tratamento clínico;
- PaO₂ < 55 mmHg;
- PaCO₂ > 50 mmHg.

Os pacientes com fibrose cística devem ser encaminhados precocemente para avaliação individualizada, especialmente se apresentarem o seguinte perfil, que corresponde a um pior prognóstico:

- Maior faixa etária;
- Sexo Feminino;
- Baixo peso para a idade;
- Insuficiência pancreática.

A colonização das vias aéreas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* multi-resistentes é uma contra-indicação relativa e ainda controversa. Porém, a colonização por bactérias pan-resistentes (resistentes a todos os grupos de antibióticos) é considerada uma contra-indicação absoluta, na maioria dos centros transplantadores. Os pacientes suprativos em lista de transplante devem realizar cultura de escarro periodicamente. A colonização por fungos também é uma contra-indicação relativa.

Estes pacientes podem também ter sinusopatia crônica associada, devendo ser avaliados quanto à possível indicação de tratamento cirúrgico dos seios da face antes do transplante e também quanto à colonização, nos seios paranasais, por bactérias multi-resistentes.

Fibrose pulmonar idiopática:

- Capacidade vital < 60 a 65%;
- DCO (difusão de monóxido de carbono) < 50 a 60%;
- Hipoxemia em repouso;
- Hipertensão Pulmonar associada;
- Progressão da doença, apesar de tratamento com corticóide e imunossupressor, por no mínimo seis meses.

Devem ser encaminhados precocemente para avaliação, pois a doença é caracterizada pela rápida progressão e alta mortalidade.

Esse grupo de enfermos, geralmente, tem mais de 60 anos e por isso pode ter comorbidades, que além de contra-indicar a realização do transplante, contribuem para uma taxa em torno de 14% de mortalidade na lista de espera.

Whealan e colaboradores mostraram que a presença de hipertensão pulmonar no pré-operatório e o transplante bilateral correlacionaram-se com maior taxa de mortalidade, mais uma vez ressaltando a importância de se indicar a cirurgia precocemente.

Fibrose pulmonar secundária à doença sistêmica:

Algumas doenças do colágeno como a esclerodermia e a artrite reumatóide podem evoluir com doença pulmonar fibrosante. A indicação é controversa. A doença sistêmica deve estar controlada, assim como o risco de evoluir com comprometimento de outro órgão vital deve ser mínimo.

Hipertensão arterial pulmonar:

- Classe funcional III ou IV (*New York Heart Association*) após otimização terapêutica;
- Parâmetros hemodinâmicos: Índice cardíaco $< 2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$;
- Pressão de átrio direito $> 15\text{ mmHg}$;
- $\text{SvO}_2 < 60\%$;
- PAP (pressão da artéria pulmonar) média $> 50\text{mmHg}$.

Deve-se sempre afastar a possibilidade de tromboembolismo pulmonar crônico, pois existe a possibilidade terapêutica de tromboendarterectomia, quando os trombos são centrais.

Nos últimos anos, tem havido mudanças quanto à indicação do transplante na hipertensão arterial pulmonar idiopática, em consequência do aumento da sobrevida com as novas drogas derivadas das prostaciclina, dos inibidores dos receptores de endotelina e dos inibidores da fosfodiesterase.

Na hipertensão pulmonar associada à cardiopatia congênita (síndrome de Eisenmenger) e à esquistossomose, o prognóstico costuma ser melhor, porém os preditores de sobrevida ou mesmo o papel das novas drogas para o tratamento da hipertensão pulmonar nestas situações não estão bem definidos.

Na síndrome de Eisenmenger, deve ser definido se o coração também vai ser ou não transplantado ou se a cardiopatia será ou não corrigida simultaneamente com o transplante pulmonar.

CONTRA-INDICAÇÕES ABSOLUTAS -

- Quadro clínico instável ou paciente agudamente enfermo;
- Infecção pulmonar ou extrapulmonar;

- Neoplasia de qualquer sítio atual ou intervalo de controle menor que 5 anos. Entretanto, há relatos na literatura, com boa evolução do transplante de pulmão, na presença de carcinoma broncogênico;
- Disfunção de órgãos, especialmente fígado, rim e SNC;
- Doença coronariana ou déficit ventricular esquerdo;
- Tabagismo ativo;
- Dependência de álcool e drogas;
- Problemas psicossociais e não adesão ao tratamento;
- Infecção por HIV;
- AgHBs positivo;
- Infecção pelo vírus da hepatite C, com hepatite comprovada com biópsia hepática.

CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS -

- IDADE: é um fator limitante relativo, sendo relacionado principalmente a ocorrência de comorbidades associadas, ou ao tipo de transplante a ser realizado;
 - o < 55 anos para Transplante Coração-pulmão
 - o < 60 anos para Transplante pulmonar bilateral (TBL)
 - o < 65 anos para Transplante Pulmonar Unilateral (TUL)
- TORACOTOMIA PRÉVIA: Devido à formação de aderências, pode haver risco de sangramento e dificuldade técnica na ressecção do órgão do receptor, principalmente quando a possibilidade de necessidade de circulação extra-corpórea é alta;
- PRESENÇA DE DOENÇA SISTÊMICA: diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle;
- OSTEOPOROSE SINTOMÁTICA;

- **BAIXO NÍVEL CULTURAL:** Paciente fará uso de imunossuppressores, cujas doses e horários devem ter controle rigoroso. O paciente e familiares devem ser capazes de identificar situações de suspeita de infecção, rejeição ou toxicidade às drogas;
- **PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA:** Alto risco de mortalidade por infecção no pós-operatório, já que estes pacientes são comumente colonizados por germes resistentes. Entretanto há relatos de pacientes transplantados ainda sob ventilação invasiva, sendo que a expectativa de vida em longo prazo não se diferenciou do grupo controle.
- **ESTADO NUTRICIONAL:** O valor preditivo de mortalidade em pacientes com $IMC < 17 \text{ kg/m}^2$ e $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$ é maior no pós-operatório;
- **USO DE CORTICÓIDE:** Acreditava-se que o uso crônico de corticóide interferia na anastomose brônquica. Porém já foi provado que doses em torno de 0,2 a 0,3 mg/Kg de prednisona são aceitáveis;
- **CORONARIOPATIA:** Pela idade, tabagismo e uso crônico de corticóide, é comum a concomitância de coronariopatia. O transplante pode ser indicado desde que a doença seja tratada antes do transplante, seja com angioplastia ou cirurgia;
- **ALOSSENSIBILIZAÇÃO:** É a presença de anticorpos anti-HLA (HLA) que pode ser induzido por transfusões sanguíneas e gestação prévias identificados *in vitro* por um teste que confronta os linfócitos do receptor com os linfócitos de pessoas da população geral (30 a 40 indivíduos). Quando o fenótipo do receptor inclui HLA reativo com um painel positivo acima de 5-10%, torna-se imperiosa a realização de prova cruzada (cross-matching) cada vez que surge um potencial doador.

MODALIDADES DE TRANSPLANTE -

As principais modalidades de transplante pulmonar são: unilateral, bilateral seqüencial, lobar e cardiopulmonar. Cada tipo de transplante será indicado na dependência principalmente da doença de base.

TRANSPLANTE BILATERAL (TBL) -

- Paciente supurativo (Bronquiectasia/ Fibrose Cística). O TUL é proibitivo nesta situação devido à manutenção de importante fonte de infecção.
- DPOC/Deficiência de alfa-1-antitripsina: Há a tendência de realizar o TBL em pacientes enfisematosos jovens, pelo melhor resultado funcional e tendência a maior sobrevida. A preferência pelo TBL justifica-se também pelo risco de hiperinsuflação do pulmão nativo caso seja feito o TUL.
- Hipertensão pulmonar: Realizando-se o TUL, todo fluxo se desloca para o pulmão transplantado que apresenta menor resistência vascular, associado à lesão de isquemia-reperfusão, o risco de importante edema pulmonar é maior.

TRANSPLANTE UNILATERAL (TUL) -

- Fibrose pulmonar (idiopática ou secundárias a outras causas): A eficácia do transplante unilateral está suficientemente provada. Como o pulmão nativo apresenta diminuição da complacência e aumento da resistência vascular, tanto a ventilação como a perfusão direcionam-se ao pulmão transplantado, não ocorrendo distúrbios de ventilação/perfusão.

TRANSPLANTE CARDIO-PULMONAR -

- Síndrome de Eisenmenger. O transplante de coração também está indicado quando a cardiopatia congênita for complexa, não sendo possível a sua correção cirúrgica
- Coronariopata e miocardiopatia graves (indicação discutível)

- Na hipertensão pulmonar, quando houver disfunção grave do ventrículo direito com sinais de insuficiência cardíaca direita refratária a tratamento.

TRANSPLANTE LOBAR -

Em receptores pequenos, principalmente em crianças, quando houver dificuldade de obtenção de doadores com tamanho compatível. Devido à dificuldade de se conseguir doador pediátrico, para crianças com indicação de transplante, surgiu em esta nova proposta de transplante a partir de doadores familiares.

O transplante deve ser bilobar, pois um lobo só não oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações freqüentes, especialmente a rejeição aguda, considerando que em jovens a resposta imunológica é muito ativa.

A técnica proposta por Starnes (1997) 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -

Referência 1: Outcomes of patients with interstitial lung disease referred for lung transplant assessment. *Intern Med J.* 2006 Jul;36(7):423-30.

Referência 2 : Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. 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(7): 951.

Referência 3 : Barr ML, Bourge RC, Orens JB, et al. Thoracic organ transplantation in the United States, 1994–2003. *Am J Transplant* 2005; 5(4 Pt 2): 934.

Referência 4 : Pierson RN 3rd, Barr ML, McCullough KP, et al. Thoracic organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 9): 9314.

Referência 5 : Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report–2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(8): 956

Referência 6: Steinman, TI, Becker, BN, Frost, AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71:1189.

Referência 7: Nathan, SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127:1006.

Referência 8: Glanville, AR, Estenne, M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22:845

Referência 9: International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:335.

Referência 10: Patterson, GA, Maurer, JR, Williams, TJ, et al. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:623.

Referência 11: Low, DE, Trulock, EP, Kaiser, LR, et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:1119.

Referência 12: Levine, SM, Anzueto, A, Peters, JI, et al. Medium term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:398.

Referência 13: Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153:345.

Referência 14: Roman A , Calvo V , Ussetti P , Borro JM , Lama R , Zurbano F , Pacheco A , Morell F , Sole A , De la Torre M , Varela A , Salvatierra A , Maiz L , Hernandez M , Canon J . *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3987-90.

Referência 15 : Wirtz HR , Kroegel C , Caffier P , Bittner H .Bilateral lung transplantation for severe persistent and difficult asthma. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Oct;24(10):1700-3.

Referência 16 : Whelan TP , Dunitz JM , Kelly RF , Edwards LB , Herrington CS , Hertz MI , Dahlberg PS Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. J Heart Lung Transplant. 2005 Sep;24(9):1269-74.

Referência 17: Boehler A , Weder W . Lung transplantation-indication, evaluation, risks and complications. Ther Umsch. 2005 Jul;62(7):468-72.

Referência 19 : Kamler M , Pizanis N , Aleksic I , Ragette R , Jakob HG [Pulmonary Hypertension and Lung Transplantation.] Herz. 2005 Jun;30(4):281-285.

Referência 20 :Paik HC , Hwang JJ , Lee DY . Lung transplantation in patients with pulmonary emphysema. Yonsei Med J. 2004 Dec 31;45(6):1181-90.

Referência 21 : Paik HC , Hwang JJ , Lee DY . Lung transplantation in patients with pulmonary emphysema. Yonsei Med J. 2004 Dec 31;45(6):1181-90. Referência 22 : Shitrit D, Izbicki G, Ben-Dov I, Kramer MR. Lymphangioleiomyomatosis: a rare indication for lung transplantation. Isr Med Assoc J. 2003 Jul;5(7):533.

Referência 23 : de Perrot M , Chernenko S , Waddell TK , Shargall Y , Pierre AF , Hutcheon M , Keshavjee S . Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease J Clin Oncol. 2004 Nov 1;22(21):4351-6. Toronto Lung Transplant Program, University of Toronto, Canadá.

Referência 24 : Lu BS , Bhorade SM Lung transplantation for interstitial lung disease. Clin Chest Med. 2004 Dec;25(4):773-82.