

ASPECTOS TÉCNICOS DA DOAÇÃO DE PULMÕES NO TRANSPLANTE PULMONAR

TECHNICAL ASPECTS OF LUNG DONATION IN LUNG TRANSPLANTATION



Caio César Bianchi de Castro

Hospital Copa D'Or

E-mail: caio.bianchi@rededor.com.br

Resumo

O transplante pulmonar compreende um dos procedimentos cirúrgicos mais complexos em cirurgia torácica, com indicação específica para um grupo seleto de pacientes. O seu sucesso decorre não somente de uma adequada seleção de receptores, aspectos cirúrgicos ou de pós-operatório, mas em especial, de uma correta seleção do doador. A seleção e captação dos pulmões como etapa inicial do processo de transplante têm papel prognóstico fundamental nos desfechos posteriores. Um adequado conhecimento dos aspectos científicos e técnicos relacionados se faz necessário principalmente por muitos dos dados utilizados serem ainda dependentes da experiência das equipes transplantadora e de captação.

Palavras-chave: Transplante pulmonar, captação, doação de órgãos, doador.

Abstract

Lung transplantation is one of the most complex surgical procedures in thoracic surgery, specifically indicated for a select group of patients. Its success depends not only on the appropriate selection of recipients, surgical aspects, and postoperative care, but especially on the correct selection of the donor. The selection and procurement of lungs as the initial step in the transplantation process plays a fundamental prognostic role in subsequent outcomes. A thorough understanding of the related scientific and technical aspects is necessary, mainly because much of the data used still depends on the experience of the transplant and procurement teams.

Key words: Lung transplantation, lung retrieval, organ donation, lung donor.

Introdução

O transplante pulmonar como opção terapêutica apresentou diversas inovações, desde seus primórdios na década de 60, com profundos impactos nos resultados evolutivos. Todavia, a captação de pulmões como técnica e ciência, apesar de sua incontestável relevância no sucesso do paciente transplantado, somente vêm apresentando inovações nos últimos anos.

A adequada seleção de enxertos doados para transplante trata-se de um processo de múltiplas etapas que se inicia muito antes do procedimento cirúrgico. Apesar de sua relevância, ainda há uma escassez de literatura científica que suporte os critérios avaliados; com muitos dos dados utilizados, muitas vezes arbitrários, baseados em pequenos estudos, retrospectivos, centro específicos das eras iniciais do transplante pulmonar; carecendo de um maior vigor científico com estudos prospectivos, randomizados e de grande amostragem ^{1,2}.

Apesar do crescente incremento na demanda de transplantes pulmonares, a disponibilidade de órgãos potencialmente viáveis para doação ainda é mínima. É estimado que a taxa de aproveitamento pulmonar nas captações de múltiplos órgãos é apenas de 15% a 25%, com números comparativamente menores em nosso país ^{3,4}. Em decorrência de tal disparidade, os critérios de doação estão sendo mais flexibilizados, novos tipos de doadores estão sendo utilizados e até novas tecnologias implementadas, todos objetivando uma otimização do *pool* de doadores viáveis.

O presente artigo pretende versar sobre os principais aspectos da seleção de doadores, cirurgia de captação e discussão de conceitos de otimização no aproveitamento nos pulmões doados.

O doador de pulmões

No contexto do transplante pulmonar, podemos classificar o tipo de doador inicialmente em duas categorias: vivo ou cadáver/ falecido.

O primeiro grupo se refere aos transplantes intervivos com a utilização de parte dos pulmões (normalmente lobos inferiores) de doadores adultos sadios e imunologicamente compatíveis, dentro de contextos específicos como nos transplantes pediátricos ou em adultos com doenças restritivas. Tal técnica foi descrita pela primeira vez em 1992 pelo grupo *University of Southern California* liderado por Vaughn Starnes, seguido por Hiroshi Date da

Universidade de Okayama^{5,6}. No Brasil, apenas o grupo do Dr José Camargo da Santa Casa de Porto Alegre (Pavilhão Pereira Filho) mantém a realização de tal modalidade de transplante.

Em comparação ao doador vivo, o cadavérico corresponde à maior proporção dos transplantes no mundo e no país. Podemos subdividi-lo em dois grupos: (1) o proveniente de morte encefálica (*brain dead donor* - BDD) e o (2) proveniente de morte circulatória (*donation after cardiac death* – DCD).

Doadores de morte encefálica correspondem à principal modalidade de obtenção de enxertos pulmonares. De fato, nos transplantes pulmonares realizados no Brasil, trata-se do único tipo de doadores cadavéricos legalmente aprovados. Entretanto, são particularmente vulneráveis a insultos decorrentes da própria resposta corporal à morte encefálica quanto dos próprios cuidados hospitalares, incluindo manejo ventilatório e hemodinâmico, controle de secreções e infecções relacionadas aos cuidados hospitalares. Tal reflexo é objetivamente demonstrado nas baixas taxas de efetivação da captação de pulmões que em nosso país, que no ano de 2019, situou-se entre 0.5% e 3%⁷.

Doadores de morte circulatória por sua vez não são novidade. Grande parte dos transplantes de diversos órgãos sólidos realizados antes da definição dos critérios de morte encefálica, utilizaram esse tipo de doadores falecidos. Em 1995, o Primeiro Congresso Internacional de Doadores Sem Batimento Cardíaco estabeleceu um sistema de classificação conhecido como **Classificação de Maastricht**. Posteriormente essa foi modificada conforme a localização e controle ou não da logística do procedimento^{7,8}. Desta forma temos:

- **Categoria 1:** Parada cardiorrespiratória irreversível (“encontrado morto”) sem tentativas de reanimação; (1A) extra-hospitalar / (1B) intra-hospitalar;
- **Categoria 2:** Parada cardiorrespiratória testemunhada e irreversível após reanimação não bem-sucedida; (2A) extra-hospitalar / (2B) intra-hospitalar;
- **Categoria 3:** Parada cardiorrespiratória “programada” após retirada de terapia de suporte vital;
- **Categoria 4:** Parada cardiorrespiratória antes, durante ou após a confirmação da morte encefálica;
- **Categoria 5:** Eutanásia.

A caracterização de irreversibilidade do quadro considera aspectos parte médicos, parte filosóficos e principalmente éticos. Considerando-se o último, a definição de quando se deve iniciar a “ação” para captação multiorgânica possui diferentes regulações em diversos países⁷.

O uso de doadores de morte circulatória permitiu um aumento importante na disponibilidade de pulmões para transplantes, com incrementos de 30% a 40% no número de transplantes realizados em alguns países; apresentando resultados similares de rejeição celular aguda, disfunção crônica do enxerto e sobrevida⁹.

Seleção de elegibilidade de um doador

A avaliação da elegibilidade de qualquer doador requer uma avaliação pormenorizada de diversos fatores relacionados não apenas aos cuidados médicos intra-hospitalares, mas também decorrente de seu próprio histórico de vida. Podemos dividir esses em critérios em modificáveis ou não, dentro de um contexto restrito à algumas horas de cuidados. Da mesma forma, cabe compreender que sua aceitabilidade pode variar conforme as políticas e experiência adquirida de cada centro transplantador.

Como apontado previamente, apesar de consensos na literatura médica, muitos dos ditos dogmas que definem um doador “ideal” são desprovidos de real robustez científica, com definições muitas vezes baseadas em impressões da prática clínica¹⁰.

No contexto brasileiro, a avaliação do doador inicia-se através da ficha de notificação do doador de morte encefálica conhecida como Anexo IV do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) do Ministério da Saúde. Nesse documento a equipe transplantadora possui ciência de aspectos incluindo localização do doador, idade, sexo, tipo sanguíneo, registro geral da central de transplantes (RGCT), anamnese resumida da morte encefálica, histórico de uso de drogas ilícitas e tabagismo, comorbidades, aspectos da condição de cuidados do doador (uso de drogas vasoativas, tempo de ventilação mecânica, uso de hemoderivados, parada cardiorrespiratória, presença de infecção ou uso de antibióticos, entre outros), parâmetros vitais e laboratoriais, além de sorologias disponíveis (Figura 1).

Após 2019 com a pandemia de COVID-19, a exclusão de doadores portadores do vírus é realizada rotineiramente através de RT-PCR por *swab* nasal ou através de secreções traqueais.

ANEXO IV FORMULÁRIO II INFORMAÇÕES SOBRE O DOADOR									
Data: / /	Hora:	CNCDO/OPO/CIHDOTT: MS			Falar com:				
Telefone p/ contato ()			Hospital:						
Nome:					RGCT				
Idade:	Sexo:	Cor:	ABO:	Peso	Kg	Altura	cm		
Causa da morte encefálica:						Dias de UTI:			
História e Evolução Clínica (incluir Doenças Auto-Imunes, Neoplasias, Aneurismas, AVCs, IAMs, etc.):									
Antecedentes Diabetes: () no doador () em parentes de 1º Grau informe (S=Sim N=Não I=Ignorado)									
() DPOC		() Hepatite Tipo ()		() Drogas		() Alcool		Outros ()	
PCR: () Não () Sim min.				Intubado há () dias		FiO2: %			
Diurese em 24hs:		Diurese: ml/Kg/hora		PA: X		mmHg			
Recebeu Sangue/ Hemoderivados () Não () Sim									
Drogas Vasoativas: () Não () Sim		() Dopamina mcg/Kg/min		() Dobutamina mcg/Kg/min		() Noradrenalina mcg/Kg/min			
Infecção: () Não () Sim		Antibiótico 1: Tempo		Antibiótico 2: Tempo		Antibiótico 3: Tempo			
Local:		Hemocultura Positiva () Não () Sim Germe Isolado:							
Data	/	/	/	Data	/	/	/		
HB				TGO				RX Tórax	
HT				TGP					
GB				Fos Alc				ECG	
PLTS				GamaGT					
Uréia				Bil Total				ECO	
Creat.				Bil Direta					
Na				FiO2					
K				Ph					
Glic.				PO2				Cateterismo	
CPK				PCO2					
CK-MB				SatO2					
Amilase									
	RESULTADO	POSITIVO			RESULTADO	POSITIVO			
		IgM	IgG			IgM	IgG		
Chagas				HIV					
Anti-HCV				HTLV I-II					
HBs-Ag				TOXOPLASMOSE					
Anti-HBs				CITOMEGALOVIRUS					
Anti-HBc				VDRL					
Observações									
Retirada marcada para às: h do dia / /									
Responsável p/ Informações: Data: Assinatura:									
Órgãos e Tecidos doados: () Coração () Fígado () Rim									
() Pâncreas () Pulmão () Córnea									
() Intestino () Osso () Músculo/Tendão									
() Pele () Vasos									

Figura 1 - Anexo IV para notificação de doador no Brasil. Fonte: Sistema Nacional de Transplantes, disponível em www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/08/ANEXO-IV, acessado em 07 de abril de 2024

Para avaliação específica dos pulmões, ainda são relevantes o envio de exame de imagem recente (radiografia de tórax ou tomografia de tórax, idealmente) além de dados de gasometria arterial realizada com parâmetros otimizados pré-definidos para o cálculo de relação PaO₂ / FiO₂ (FiO₂ 100%, PEEP 5 a 8 cm H₂O, volume corrente 6 a 8 ml/kg).

Os critérios definidos internacionalmente de aceitabilidade de um doador ideal estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - O doador “ideal” conforme critérios atualizados da *International Society for Heart and Lung Transplantation*.

Característica	Descrição
PaO ₂ / FiO ₂ doador	> 300 (com FIO ₂ = 1.0 PEEP = 5–8 cm H ₂ O)
Idade doador	< 55 anos
Tabagismo	< 20 maços.ano
Radiografia de tórax	Normal, sem infiltrados
Broncoscopia	Normal, sem secreções significativas
Secreção traqueal	Ausência de crescimento bacteriano ou coloração GRAM

Copeland et al., 2020.

A seguir discutiremos acerca de algumas das principais evidências que os definem os critérios avaliados:

a. Idade do doador

Normalmente o critério etário de aceitabilidade do doador é de até 55 anos. No entanto, há evidências favoráveis na literatura quanto ao uso de doadores com idades entre 18 a 64 anos¹⁰. A utilização de doadores mais idosos teoricamente traria benefícios quanto a senescência do sistema imunológico tanto inato quanto adaptativo, com impactos positivos na potencialidade de indução de rejeição celular. Por outro lado, teriam a desvantagem de maior suscetibilidade às neoplasias e alterações enfisematosas subclínicas. Estudos demonstrando a utilização de doadores > 50 anos, por exemplo, em análise multivariada não apontaram a idade do doador como fator independente de pior prognóstico precoce. Todavia, a associação de tempos de isquemia mais prolongados (> 6 horas) e doadores > 55 anos foi demonstrada como fator negativo independente na sobrevida de transplantes pulmonares². Tal achado provavelmente decorre de um impacto aditivo ou magnificado relacionado a uma reserva funcional já reduzida com outros fatores agravantes como tempos de isquemia prolongada ou centros transplantadores de baixo volume.

b. Sexo do doador

Diversas combinações entre os sexos do doador e receptor foram analisadas na literatura sem nenhuma associação particular e/ou possíveis efeitos adversos no prognóstico. Hormônios sexuais podem ter algum impacto na modulação imunológica, com eventual

impacto nos desfechos, entretanto, o sexo não possui um impacto óbvio nos desfechos a longo prazo do transplante pulmonar. Não obstante, a avaliação do sexo entre doador e receptor pode ter implicações quanto a compatibilidade de tamanho entre um enxerto e a cavidade torácica do receptor, dado que as dimensões de pulmões do sexo feminino costumam ser menores em comparação ao masculino.

c. Tabagismo

A utilização de enxertos de doadores com alta carga tabágica (> 20 maços.ano) leva a um maior risco de disfunção aguda do enxerto grave (grau 3), sem demonstrar impacto nos desfechos a longo prazo incluindo sobrevida e disfunção crônica¹⁰. Um dos maiores riscos questionados no uso de pulmões de tabagistas está relacionado ao potencial carcinogênico adicional, entretanto estudos de seguimento no longo prazo, falharam em demonstrar tal risco, dados os efeitos da suspensão do fator de agressão no receptor transplantado. Tal aspecto segue no mesmo sentido quanto ao possível declínio da função pulmonar contraposto pela cessação do tabagismo no receptor. Evidentemente, doadores com pulmões de aspecto francamente enfisematoso deverão ser avaliados de forma criteriosa considerando-se com o risco de mortalidade do receptor em fila.

d. Colonização bacteriana, infecção e tempo de ventilação mecânica

Pacientes de morte encefálica são particularmente mais propensos à aspiração. Paralelamente períodos de ventilação invasiva superiores à 48 horas são considerados como fator independente para o desenvolvimento de pneumonia, com uma taxa de risco adicional de 1 a 3 % por dia de ventilação². Apesar de tais dados, o tempo total de ventilação invasiva isoladamente não deve excluir uma doação.

Bactérias são a etiologia mais comum das pneumonias no pós-operatório imediato de transplantes pulmonares. A instituição precoce de antibioticoterapia no manejo do doador possui, portanto, impacto positivo no controle dos quadros infecciosos pós-transplante. A identificação de bactérias na secreção traqueal do doador pelo método de coloração Gram não necessariamente impede a doação. De fato, a quantidade de secreção nas vias aéreas parece ter mais impacto no desfecho do que a identificação bacteriana isolada.

Sumariamente, a correspondência entre achados clínico-laboratoriais e de imagem deve ser o fator predominante na definição ou não de aceitabilidade de um enxerto. Durante a análise *in loco*, como posteriormente será discutido, a realização da broncoscopia do doador

servirá ainda como fator adicional para o estabelecimento da elegibilidade de um ou ambos os enxertos para doação.

e. Gasometria arterial

A origem da análise gasométrica padrão na avaliação do doador é incerta. Em 1987, a descrição por Harjula et al de um caso anedótico de disfunção aguda de enxerto com uma $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ foi a provável referência inicial, tomando-se o número de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 300$ como uma margem arbitrária de segurança².

Em linhas gerais, a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ é utilizada como forma de análise preditiva da funcionalidade dos enxertos. Esse fator pode ser prejudicado por diversos aspectos do cuidado no doador incluindo a presença de atelectasias, pneumotórax não drenado ou *shunt* entre ambos os enxertos. Uma análise pormenorizada deve ocorrer diante de um potencial doador com fatores preditivos de boa funcionalidade do enxerto e uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ não correspondente. Manobras como recrutamento pulmonar, drenagem pleural ou mesmo análise gasométrica individualizada de lobos ou pulmões, permitem uma melhor definição de elegibilidade.

Apesar da paucidade de dados e estudos relacionados, não há maiores dados quanto ao risco/ benefício em se reduzir o limite de aceitabilidade da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

f. Achados de imagem

A baixa sensibilidade dos exames radiológicos simples limita o método na adequada definição da seleção de doadores. Muitas vezes subestima alterações estruturais pulmonares e ainda apresenta variabilidade técnica e de interpretação interobservadores. Por outro lado, por ser um método simples, disponível e passível de repetição com maior frequência, tem ainda o seu papel. Seus achados podem refletir o estado de hidratação, edema pulmonar neurogênico, presença de contusão pulmonar e/ou infecções.

Em outros países, a maior disponibilidade e facilidade na realização de exames tomográficos próximos a doação traz informações adicionais na seleção de enxertos, porém também está sujeita a erros de interpretação¹¹. Infelizmente não se trata da realidade na maior parte dos centros doadores, ainda que na pandemia de COVID-19 o Ministério da Saúde tenha recomendado a sua realização de forma ideal.

g. Histórico de neoplasias no doador

Apesar da preferência por doadores sem histórico oncológico seja a regra, a seleção de doadores com neoplasia ativa ou histórico neoplásico remoto, é possível ainda que o risco de transmissão nunca seja nulo. As neoplasias mais comumente transmitidas entre doador e receptor consistem no carcinoma renal de células claras seguido de câncer de pulmão, melanoma, coriocarcinoma e câncer de mama e cólon. Esses casos são considerados como não elegíveis à doação ou “marginais” em caso de tratamento prévio presumidamente curativo (com base em critérios individualizados).

Algumas exceções nas quais o risco de transmissão sistêmica é muito baixo ou insignificante, podem ser considerados aceitáveis à doação. A exemplo disso temos tumores cutâneos de baixo grau (carcinoma basocelular), carcinoma *in situ* de cérvix uterina ou tumores primários do sistema nervoso central (SNC). Estes, em especial, por apresentarem potencial risco de transposição da barreira hematoencefálica muito raro (0.5 a 2.3%)². Cabe ressaltar que devem ser excluídos de doação doadores com tumores de SNC com fatores de risco adicional para metástases, incluindo: (a) tumores com histologia de alto grau (astrocitoma de alto grau, glioblastomas, meduloblastomas), (b) terapia invasiva prévia como craniotomia ou *shunting* ventrículo-sistêmico, (c) irradiação craniana e (d) longo intervalo entre terapia primária e (e) recidiva cerebral.

h. Doador asmático

Há na literatura uma insuficiência nas informações quanto à utilização doadores com histórico de asma brônquica. Relatos demonstram a possibilidade de transmissibilidade do perfil de reatividade brônquica entre doador e receptor, entretanto, os dados confundem-se quanto a presença da própria reatividade não-específica pós-transplante pulmonar por vezes relacionada à quadros de rejeição celular aguda. Baseado em casos anedóticos, o uso de enxertos de doadores asmáticos é possível apesar de possíveis piores desfechos funcionais precoces e tardios.

i. Sorologias positivas

Classicamente, a utilização de doadores com hepatite C é vedada, sendo considerada como contraindicação absoluta. Todavia, estudos mais recentes a luz da evolução da terapia antiretroviral, permitiram a expansão do *pool* de doadores com aqueles soropositivos com viremia ativa, apresentando bons resultados nos transplantes no curto prazo mesmo em

receptores não infectados. Estudos randomizados com a utilização de terapia antiretroviral (sofosbuvir–velpatasvir) iniciada imediatamente após o transplante e mantida nas 4 semanas subsequentes permitiram a realização de transplantes cardíaco e pulmonares com bons resultados no curto e médio prazo, prevenindo ainda o estabelecimento de infecção pelo vírus da hepatite C¹². Um estudo mais recente baseado na experiência de um único centro demonstrou ainda a segurança do início postergado da terapia antiretroviral pós alta-hospitalar (por fatores logísticos) com esquemas iniciados de 1 a 5 meses (mediana 43 dias) após o transplante e mantidos pelas 6 semanas subsequentes¹³.

Paralelamente, receptores positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com carga viral não detectável podem eventualmente receber pulmões de doadores soropositivos; além de pulmões de doadores hepatite B positivos podem ser transplantados para receptores imunizados por vacinação ou com imunidade pré-existente ao vírus⁹.

Esses doadores podem ser considerados como alternativa particularmente viável em receptores cuja estimativa de tempo na fila de transplantes seja prolongada, desde que estes estejam cientes e consintam com tal escolha.

Apesar de factível, mais dados ainda são necessários para a definição da segurança do transplante de doadores infectados por vírus transmissíveis.

O Doador “não ideal”

Um fator preponderante no julgamento dos doadores é a crescente demanda de receptores em fila contra uma disponibilidade parca de doadores potenciais. A impossibilidade de correspondência de todos os fatores avaliados previamente não necessariamente inviabiliza a doação para um receptor compatível, ficando a definição final a critério da equipe de captação e transplante. De fato, poucos serão os doadores que realmente preenchem todos os critérios ideais de doação pulmonar. Nesse caso, teremos o que é definido com um doador “marginal”, atualmente referido como de “critério expandido”.

Compatibilidades doador x receptor

Quando lidamos com transplante pulmonar os aspectos de maior relevância para definição da compatibilidade de um doador vs receptor incluem: imunológica,

correspondendo ao sistema sanguíneo ABO e Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leucocyte Antigen - HLA*) e tamanho do enxerto vs caixa torácica do receptor.

A incompatibilidade imunológica é considerada contra-indicação absoluta nos transplantes de órgãos sólidos, ao contrário dos tecidos isolados, dada a possibilidade de ocorrência de rejeição hiperaguda com desfechos precoces catastróficos. O transplante pulmonar especificamente envolve uma grande quantidade de tecidos linfoides com um elevado potencial de reação enxerto vs hospedeiro na presença de incompatibilidade (*mismatch*) de antígenos do doador e receptor.

a. Sistema ABO

Normalmente nos transplantes pulmonares órgãos ABO-idênticos são preferíveis, entretanto, o uso de órgãos ABO-compatíveis é possível com resultados adequados. Nestes casos; porém, os cuidados com hemotransfusões no pós-operatório devem ser individualizados de forma a evitar hemólises graves relacionadas aos anticorpos séricos contra as células vermelhas do doador. Isso pode ser evitado com o uso de hemácias compatíveis com o ABO do doador nos primeiros meses pós-transplante. Tal problema também pode ocorrer com receptores Rhesus (Rh)-positivos que recebem um enxerto de doador Rh negativo previamente isoimunizado ao apresentar anticorpos anti-D.

b. HLA

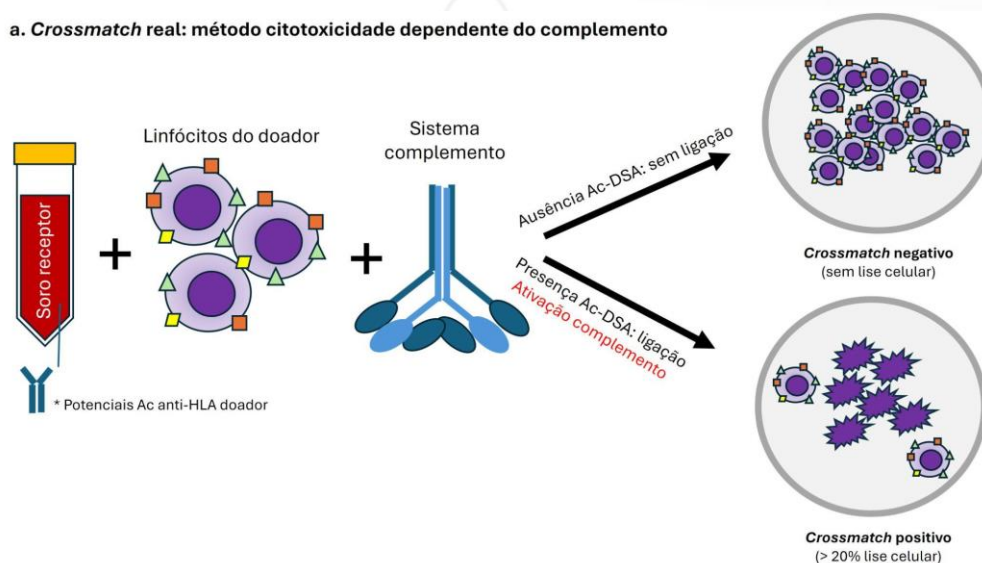
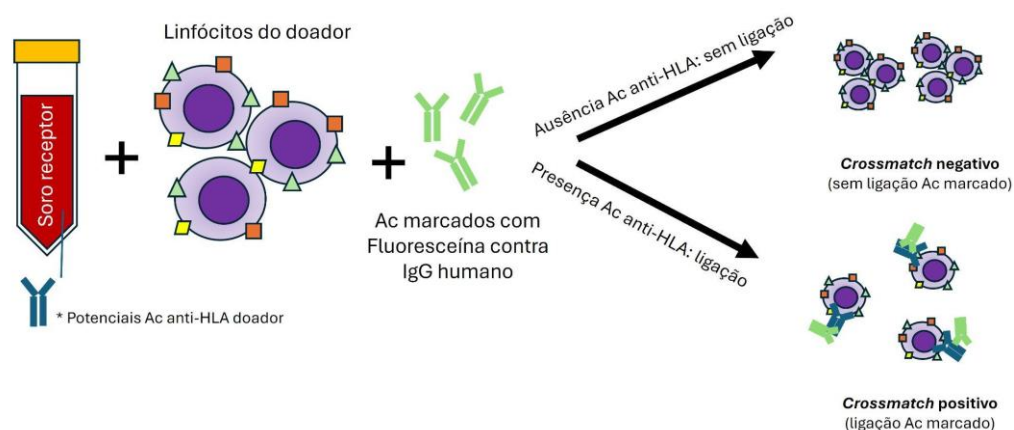
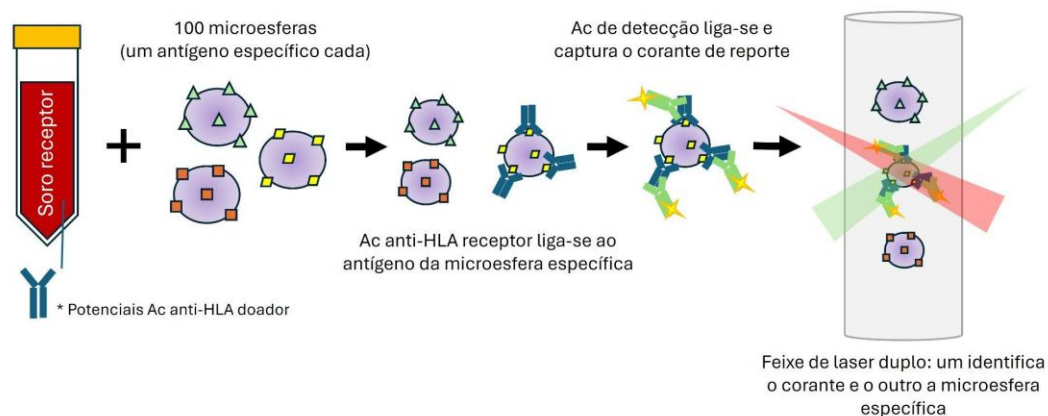
O complexo principal de histocompatibilidade humana (*Major Histocompatibility Complex - MHC*) compreende um grupo de genes responsáveis pela tradução do *HLA*, expresso na superfície das células do hospedeiro, com um papel crucial na defesa contra patógenos e vigilância contra neoplasias. Antígenos externos são normalmente apresentados aos linfócitos T como peptídeos de superfície de moléculas do *MHC*, culminando com a ativação das respostas de defesa antígeno-específicas do hospedeiro. A vasta heterogeneidade dessas moléculas garante uma gama de possibilidades na promoção da defesa ao maior tipo de agentes reconhecidos como externos (*non-self*). Entretanto, no contexto do transplante de órgãos sólidos entre humanos não idênticos, os polimorfismos entre *MHC* podem promover respostas imunológicas com grandes prejuízos ao enxerto¹⁴.

Anticorpos alogênicos anti-HLA específico ou anticorpos anti-doador (*donor-specific antibodies - DSA*), podem desenvolver-se no receptor em contextos diversos, como hemotransfusões, gestação, outros transplantes ou até mecanismos discutíveis como a

exposição aos agentes microbianos^{14,15}. A sensibilização pré-transplante é um fator relevante pois aumenta o tempo de permanência na fila de espera ao reduzir o número de doadores compatíveis. No entanto, cabe ressaltar que mesmo em pacientes não sensibilizados às moléculas do *HLA* do doador podem induzir a formação de novo de *DSA* no pós-transplante¹⁵.

A definição de compatibilidade através do *HLA* é fundamental antes da realização de transplante, em especial o pulmonar, multivisceral e renal, nos quais a quantidade de tecido linfóide transplantada é considerável. Há alguns métodos de determinação de tal compatibilidade (***crossmatch* real**), que compreendem o contato entre o soro do receptor (com potenciais anticorpos anti-*HLA* do doador) com os linfócitos do doador (antígenos *HLA*). Subsequentemente, a confirmação da presença de reação anti-*HLA* pode obtida por dois tipos de métodos: **citotoxicidade dependente do complemento** (CDC) ou por **citometria de fluxo**. O segundo é mais sensível que o primeiro devido capacidade de identificar uma quantidade maior de subtipos de antígenos, além de exigir menor titulação para detectá-los¹⁴. A desvantagem de ambos os métodos é a necessidade da disponibilização do material biológico do doador e receptor em tempo hábil, além do tempo necessário para a reação e sua interpretação (cerca de 4 a 6 horas). Por outro lado, o ***crossmatch* virtual** é capaz de **prever** a compatibilidade de forma mais rápida, auxiliando na logística do processo de captação.

O método virtual consiste na comparação dos anticorpos anti-*HLA* (Classe I e II) do receptor com potenciais *HLA* de doadores, por meio da tecnologia do Luminex. Para isso são utilizadas diversas microesferas sintéticas a serem adicionados ao soro do receptor — cada uma delas revestida com um tipo de antígeno isolado. Na presença de anti-*HLA* (positividade) haverá ligação específica com tal microesfera, possibilitando sua detecção na citometria de fluxo, ao adicionar anticorpos marcados contra os anticorpos do receptor que se ligará ao complexo antígeno-receptor¹⁴. Esse método infelizmente não está disponível amplamente no Brasil, nem mesmo em locais com centros transplantadores, como o Rio de Janeiro. Apesar de sua boa sensibilidade e brevidade, não elimina a necessidade de complementação do resultado com o ***crossmatch* real**, a ser realizado em paralelo para identificação de eventuais disparidades ao longo do processo do transplante.

Figura 2 - Etapas do processo de *crossmatch* real e virtual**a. Crossmatch real: método citotoxicidade dependente do complemento****b. Crossmatch real: método citometria de fluxo****c. Crossmatch virtual: Luminex**

Legenda: Ac= anticorpo; DSA = *donor-specific antibodies*; HLA = *Human Leucocyte Antigen*. Fonte: O autor, com base em Mulley et al., 2011.

c. Tamanho

A compatibilidade de dimensões dos enxertos com a cavidade pleural do receptor é de fundamental relevância. A divergência por um doador menor que receptor pode levar a uma maior taxa de complicações relacionadas ao espaço pleural, como maior tempo de drenagem pleural e empiema, além de risco de hipertensão arterial pulmonar e comprometimento hemodinâmico particularmente no exercício, por insuficiência de leito vascular. Por outro lado, enxertos maiores que o espaço pleural podem promover dificuldades no fechamento da cavidade torácica com possível comprometimento hemodinâmico (tamponamento torácico) além de atelectasias e/ou torção das vias aéreas com subseqüentes infecções recorrentes.

Existem diversos métodos na literatura e prática clínica para avaliação da compatibilidade de tamanhos entre enxerto *vs* receptor, com a adoção definida por cada centro transplantador. Classicamente, alguns métodos levam em consideração a relação de dimensões do perímetro torácico (na região submamária) ou mesmo medidas aferidas através de exames de imagem como radiografia de tórax ou tomografia computadorizada.

Como a capacidade pulmonar total (CPT) prediz o volume pulmonar em função da idade, altura, sexo, peso; modelos matemáticos preditivos podem ser utilizados como forma comparativa dos volumes pulmonares entre o doador *vs* receptor para definição de melhor equiparação^{1,16}. Para tanto, dados da própria pletismografia do receptor agregam maiores informações na definição da CPT real, apesar da CPT pós-operatória decorrer mais em função das dimensões torácicas preditas do receptor. Ainda deve-se ter em mente variações relativas entre às diferenças presentes na CPT entre os sexos, já que a CPT é 20% maior no sexo masculino. A definição do *matching* de tamanho é mais relevante nos transplantes bilaterais pelos motivos já expostos, sendo praticamente consenso na literatura uma margem segura de variabilidade entre 75% a 125% da CPT predita do receptor, com preferência de pulmões maiores para pacientes hiperinsuflados e, menores para doentes com quadros restritivos. Por outro lado, em transplantes unilaterais, nenhuma recomendação forte pode ser realizada nesse sentido.

Reduções pulmonares são descritas como método de eventual adequação dos volumes pulmonares dos enxertos com a cavidade torácica do receptor, podendo ser realizado por segmentectomias não anatômicas ou até mesmo lobectomias. No entanto, mesmo que factíveis, podem ter eventuais impactos no curso pós-operatório inicial como atelectasias compressivas persistentes com retenção de secreções e risco aumentado de infecções além de alteração das mobilidades diafragmática e da caixa torácica¹⁷.

Aspectos técnicos da captação de pulmões

O processo de captação de órgãos é pautado em diversas etapas a serem cumpridas tanto na avaliação inicial por meio dos dados clínico-laboratoriais, quanto pela avaliação *in loco* do doador.

É importante ressaltar que uma comunicação em “alça fechada” entre o centro transplantador e a equipe de captação é fundamental para a garantia da logística e tempos de isquemia aceitáveis.

Na chegada ao hospital de doação, a equipe de captação deve checar novamente a localização do doador, prontuário, balanço hídrico e prescrição médica, formulários de doação e diagnóstico de morte encefálica, incluindo assinaturas de responsáveis e médicos; realizar o exame físico incluindo conferência da estatura do paciente, sinais vitais e ausculta pulmonar, avaliação da presença de danos na parede torácica ou drenos torácicos, checagem de parâmetros de ventilação mecânica, infusão de medicamentos; realizar aspiração de secreções das vias aéreas além de rever exames de imagem (radiografia de tórax e tomografia) e gasometrias coletadas.

Muitas vezes, repete-se a gasometria do doador *in loco* com parâmetros otimizados por ao menos 5 a 10 minutos, para avaliação da relação PaO_2 / FiO_2 como um dos preditores de funcionalidade dos enxertos.

A **avaliação endoscópica** do doador, realizada na unidade de terapia intensiva ou no centro cirúrgico conforme a logística da captação de múltiplos órgãos, é indicada de rotina. Deve ser realizada com FiO_2 100% a fim de se evitarem danos adicionais relacionados à hipoxemia transitória. O exame consiste na observação do aspecto endoscópico das vias aéreas incluindo anatomia (p. ex. adequada segmentação brônquica), aspecto da mucosa (p.ex. friável, hiperemiada), presença de secreções/ plugues mucosos e suas características (aspecto hialino, purulento, sanguinolento; eliminação contínua à aspiração sugestiva de infecção ou apenas retenção por aspiração inadequada), presença de corpos estranhos ou resíduos alimentares e até neoplasias endobrônquicas^{1,18}. Ainda como parte do exame, é realizada a aspiração de secreções e coleta de lavado brônquico/ broncoalveolar com volume reduzido de salina (20 mL) de no mínimo um segmento (normalmente lobo médio, língula ou lobos inferiores) a fim de se obterem amostras microbiológicas que auxiliarão na posterior profilaxia do receptor transplantado¹⁸. Por fim, o exame é encerrado com adequado toailete das vias aéreas e checagem do posicionamento adequado do tubo orotraqueal/ traqueostomia.

Findado o procedimento, os parâmetros de ventilação protetora devem ser restabelecidos, com um alvo de FiO₂ para uma SO₂ > 90%.

Até então, a impossibilidade de obtenção de todos os critérios de aceitabilidade do enxerto não necessariamente inviabiliza a doação de órgãos para o receptor selecionado. O time de transplante deverá realizar sua decisão quanto à aceitação com base na combinação de experiência clínica, gravidade do receptor, entre outros; prosseguindo na cirurgia de captação conforme conjunção de impressões entre equipes de captação e transplante.

A avaliação definitiva dos enxertos será realizada através da inspeção direta intraoperatória. A cirurgia de captação pulmonar é realizada através de esternotomia mediana, com doador em decúbito dorsal e extensão cervical anterior para melhor exposição traqueal. A avaliação torácica (pulmonar e cardíaca) é realizada concomitantemente com a avaliação dos órgãos intra-abdominais. Para tanto, a coordenação correta de tempos e espaço entre equipes captadoras é essencial para um adequado procedimento.

Em doadores de morte encefálica reflexos medulares ainda podem estar intactos e bloqueadores neuromusculares podem ser necessários para a prevenção de respostas somáticas ao estímulo cirúrgico. A estratégia ventilatória no intraoperatório segue protetora evitando-se ainda danos por hiperóxia. Alvos hemodinâmicos e metabólicos devem ser almejados até o momento da retirada dos órgãos. Assim como no período pré-operatório, a infusão excessiva de líquidos deve ser evitada.

Uma vez realizada a esternotomia e abertura pericárdica, na presença de equipe de captação cardíaca, o coração será avaliado. Definida a aceitabilidade cardíaca, prossegue-se com a abertura pleural bilateral e posterior avaliação pulmonar.

A inspeção visual dos pulmões deve incluir a avaliação de sua coloração, cicatrizes, insuflação, sinais de infecção, edema, atelectasias, contusão, nodulações, tumorações, lesões císticas (bolhas, *blebs*), áreas isquêmicas e aderências. Concomitantemente, avalia-se o conteúdo pleural (purulência, sangue). Na presença de aderências pleuropulmonares, sua lise deve ser realizada de forma cuidadosa previamente à manipulação pulmonar, evitando-se lesões da pleura visceral que podem levar a desinsuflação do enxerto no transporte e fuga aérea no receptor.

As atelectasias, muito comuns em segmentos basilares e posteriores, devem ser desfeitas com auxílio da equipe anestésica através de manobras de recrutamento pulmonar com Valsalva mantidas com pressões de até 20 a 30 cm H₂O. A palpação pulmonar auxilia ainda no recrutamento, no entanto, a manipulação excessiva associada às manobras de

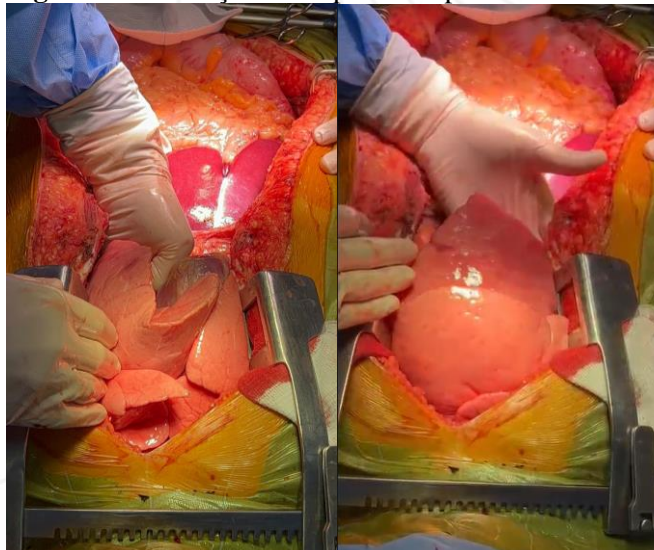
Valsalva podem levar a instabilidade hemodinâmica do doador. Para prevenção de complicações, portanto, a interação constante com a equipe anestésica é fundamental nessa etapa. Uma vez desfeitas as atelectasias, a ventilação deve retornar aos parâmetros protetores. Caso recorram rapidamente ou não sejam passíveis de recrutamento, talvez os pulmões não sejam adequados e a repetição de broncoscopia permite avaliar possíveis causas endobrônquicas reversíveis (*plugs* mucosos, secreção, material aspirado).

Um método de avaliação da complacência pulmonar é o teste de desinsuflação, no qual é realizada a desconexão do circuito de ventilação seguida de avaliação da velocidade e homogeneidade de desinsuflação dos pulmões, a qual deve ser regular e rápida em pulmões saudáveis.

A palpação pulmonar pelo cirurgião, permite a avaliação do “peso pulmonar” para definição de possível presença de edema.

Em caso de nodulações suspeitas, se disponível, biópsias por congelamento podem ser de grande valia na definição da efetivação da captação.

Figura 3 - Avaliação intraoperatória pulmonar bilateral

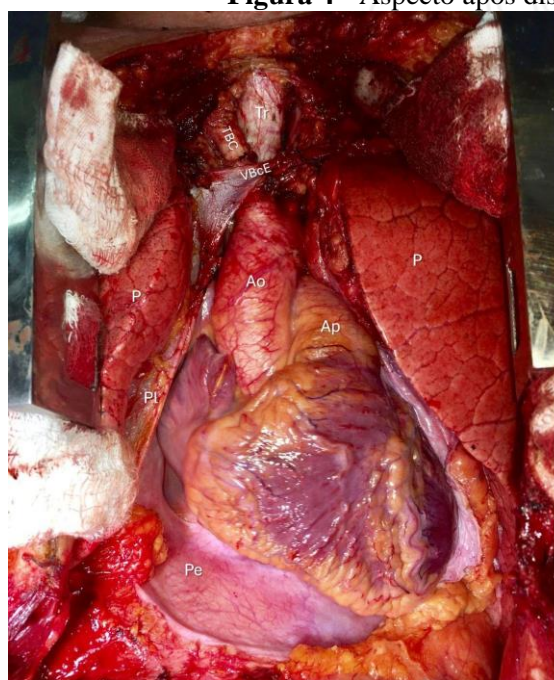


Fonte: o autor.

O uso de gasometrias seletivas das veias pulmonares após recrutamento pode prever melhor a possibilidade de disfunção do enxerto e deve ser realizada em caso de suspeição quanto à função de um lobo ou segmento pulmonar ou em caso $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ por possível efeito *shunt*^{1,19}. Essa medida é de especial importância em caso de transplantes unilaterais.

Uma vez definida a aceitabilidade de um ou mais enxertos pulmonares e, comunicado à equipe transplantadora, o procedimento prossegue com a dissecação e isolamento das estruturas-chave envolvidas na etapa de preservação dos órgãos doados. Para tanto, dissecam-se as estruturas mediastinais incluindo veia cava inferior e superior, o tronco da artéria pulmonar é separado da aorta ascendente, a veia ázigo isolada e dividida e a traqueia pode ser cerclada ainda na fase quente, a critério do cirurgião (Figura 4). A divisão dos vasos inonimados (braquicefálicos) pode ser realizada na ausência de captação cardíaca, como forma de facilitação do acesso à traqueia e agilização da dissecação da fase fria. Essa etapa como um todo poderá ser realizada de forma mais ou menos criteriosa a depender da estabilidade do doador. Em caso de instabilidade, o foco principal será a garantia de uma via de acesso para a perfusão dos enxertos, ficando a dissecação mediastinal para a fase fria (após a infusão da solução de preservação).

Figura 4 - Aspecto após dissecação mediastinal



Legenda:

- Ao = aorta
- Ap = artéria pulmonar
- P = pulmão
- Pe = pericárdio
- PL = pleura
- TBC = tronco braquicefálico
- Tr = traqueia
- VBcE = veia braquicefálica esquerda

Fonte: o autor.

A preservação dos enxertos pulmonares dependerá da infusão anterógrada e retrógrada com o uso de solução de preservação específica. Para tanto, em um primeiro momento, deverá ser realizada uma bolsa de sutura (normalmente com fio de prolene 4-0) na região do tronco da artéria pulmonar a 1.5 cm proximal à sua bifurcação para posterior inserção de cânula vascular. O local da realização dessa bolsa vascular é um potencial ponto de conflito entre as equipes de captação pulmonar e cardíaca, devendo ser discutido previamente. A

equipe de cirurgia cardíaca irá realizar sua bolsa de sutura na porção média da aorta ascendente.

Uma vez todos os times de captação torácicos e abdominais de acordo e prontos, deverá ser realizada a heparinização sistêmica através de uma dose de 400 UI/kg intravenosa de heparina não fracionada¹. Esperados de 5 a 10 minutos da anticoagulação sistêmica, as canulações vasculares realizadas, imediatamente antes ao clampeamento aórtico e exsanguinação é realizada a infusão de 250 mcg de vasodilatador pulmonar (prostaglandina E1 - PGE1 ou prostaciclina I2 - PGI2) injetada pela cânula arterial pulmonar ou diretamente na artéria pulmonar. O objetivo dessa medicação é a redução da resistência vascular pulmonar promovendo, assim, a melhora da perfusão distal com solução de pneumoplegia, além de controle da lesão de isquemia-reperfusão e citoproteção por balanço entre mecanismos pró e anti-inflamatórios^{19,20}.

Uma vez clampeada a aorta (infra ou supradiafragmática) é iniciada a contagem do tempo de isquemia. A ventilação dos pulmões é mantida e a veia cava inferior transeccionada para início da exsanguinação do doador. Para adequada descompressão cardíaca esquerda, o *venting* atrial é realizado através de uma incisão na aurícula esquerda, diretamente no átrio esquerdo à direita através do sulco interatrial (*Waterston's groove*) ou à esquerda logo acima das veias pulmonares. Essa medida impede uma sobredistensão cardíaca que poderia comprometer a preservação miocárdica.

Após 3 a 5 ciclos cardíacos para esvaziamento cardíaco, uma tração cuidadosa é realizada na aorta ascendente isolada e um clamp no arco aórtico é posicionado, seguido do início da infusão de solução de preservação cardíaca. Iniciada a preservação cardíaca, segue-se com a infusão anterógrada pela artéria pulmonar da solução de preservação específica pulmonar (contendo idealmente 250 mcg de PGE ou PGI2 a cada bolsa de 2.8L). Todos os esforços devem ser realizados para se evitar o aquecimento pulmonar com o sangue exsanguinado morno empocado nas cavidades pleurais, no entanto, paralelamente evitando-se o contato direto lesivo dos pulmões com gelo.

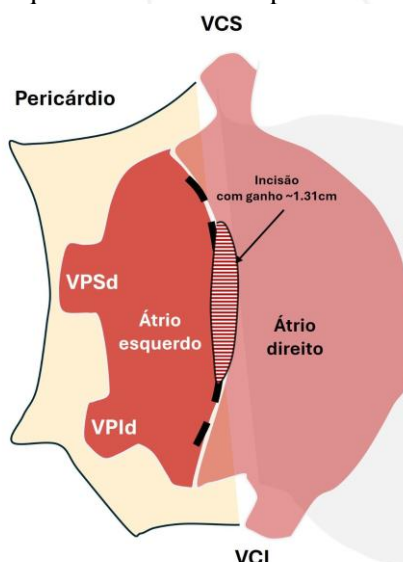
A solução de preservação pulmonar é normalmente realizada pela maior parte das equipes de transplante no mundo com solução extracelular dotada de baixas concentrações de potássio e dextrana (LPD - *Low potassium-dextran*). Durante a fase anterógrada, sua dose varia de 50 a 70 ml/ kg^{1,19}. Nesta etapa é fundamental a adequada infusão contra a válvula pulmonar fechada, garantido uma melhor distribuição da solução de preservação para ambos os pulmões, com fluxo gravitacional e pressões não superiores a 30 cm H2O. Tais fatores

estão relacionados na literatura a melhores desfechos de funcionalidade precoce dos enxertos pulmonares.

Uma vez encerrada a infusão das soluções de preservação cardíaca e pulmonar, o procedimento segue com a cardiectomia (retirada do coração), através da transecção das veias cavas, aorta proximal, tronco arterial pulmonar (normalmente no local onde foi realizada a bolsa da cânula de infusão vascular pulmonar) e átrio esquerdo (mantendo-se as veias pulmonares).

Um dos fatores limitantes para a retirada de enxertos pulmonares e cardíaco de um mesmo doador é o átrio esquerdo. Em ambas as técnicas de implante de pulmão (uni ou bilateral) recomenda-se que a anastomose venosa dos enxertos pulmonares seja realizada por meio de sutura de segmento de átrio que englobe as duas veias pulmonares (*cuff* atrial) e não diretamente nas veias pulmonares. Tedde et al, através de estudo anatômico em cadáveres, demonstrou um ganho de parede de átrio esquerdo com a dissecação do sulco interatrial à direita em média de 1,31 cm, com amplitude de 0.3 cm a 2.5 cm²¹. Tal aspecto é fundamental dado o potencial conflito entre equipes de captação do coração e pulmão com relação aos cotos atriais, fundamentais após a cardiectomia para ambos os transplantes (Figura 5).

Figura 5 - A dissecação do sulco interartrial à direita facilita a cardiotomia mantendo dimensões adequadas do cuff atrial para o transplante pulmonar



Legenda: VSC= veia cava superior; VCI= veia cava inferior; VPSd= veia pulmonar superior direita; VPSe= veia pulmonar superior esquerda.

Fonte: o autor.

Após o explante cardíaco, um litro adicional de Perfadex é infundido retrogradamente, de forma igualitária entre as veias pulmonares expostas (250 ml por veia). Alternativamente

essa etapa pode ser realizada após o explante pulmonar no *back table*. Estudos experimentais demonstram que a adição da perfusão retrógrada à anterógrada melhora a perfusão pulmonar comparada à etapa anterógrada isolada, através de melhor distribuição de solução na árvore traqueobrônquica, menor deterioração da função do surfactante e melhor *clearance* de células vermelhas e/ou coágulos dos capilares pulmonares. O fluxo retrógrado precoce no enxerto doado parece ter relevância, uma vez que a embolia pulmonar pôde ser detectada em até 4.4% dos casos, em especial em casos de doadores de coração parado¹⁹.

Por fim, o explante pulmonar é realizado através de dissecação dos ligamentos pulmonares, pericárdio posterior, pleuras e liberação dos tecidos mediastinais da aorta torácica e esôfago, deixando-se os pulmões apenas conectados entre si através dos brônquios e traqueia. Traciona-se o tubo orotraqueal para garantia de margem traqueal e com os pulmões semi-inflados (50% de sua capacidade total) com pressão estática de 15 a 20 cm H₂O e FiO₂ 50% (após recrutamento final de atelectasias), realiza-se o grampeamento traqueal proximal à carina principal^{1,19}. Deste modo, o bloco pulmonar conectado pelas vias aéreas principais à traqueia, é retirado da cavidade torácica (Figura 6). Em caso de transplantes unilaterais, os pulmões podem ser divididos ainda no doador ou fora do mesmo no *back table*.

Figura 6 - Bloco pulmonar retirado após explante



Fonte: o autor.

Os cotos vasculares e pulmões serão revisados na mesa cirúrgica, com especial atenção ao aspecto da perfusão pulmonar pela solução de preservação (sinais de edema,

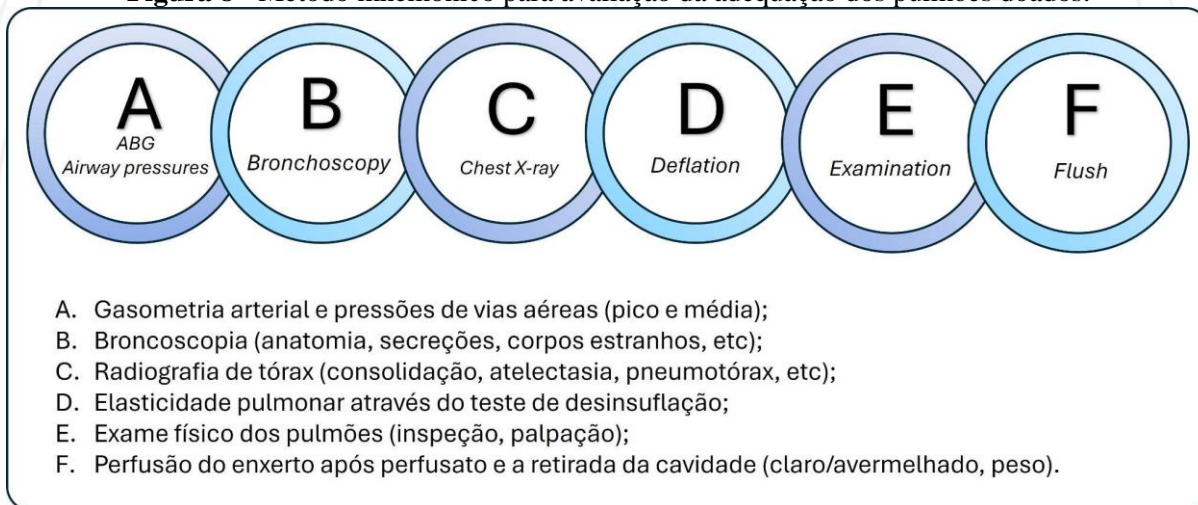
coloração) (Figura 7). Quaisquer alterações devem ser imediatamente informadas à equipe transplantadora.

Figura 7 - Avaliação dos cotos após explante do bloco pulmonar



Fonte: o autor.

Figura 8 - Método mnemônico para avaliação da adequação dos pulmões doados.



Fonte: o autor, com base em Boasquevisque et al., 2009.

Os enxertos devem ser armazenados com tripla proteção, incluindo uma camada contendo gelo macerado e outra, em contato direto com os pulmões, contendo 1 litro de solução de preservação resfriada a 4 °C. Após o empacotamento, deverão ser transportados em contêiner identificado e com adequado controle de temperatura. Os enxertos não devem ser armazenados em contato direto com o gelo pelo risco de lesões térmicas, bem como a temperatura de preservação não deve cair além do estipulado pelo risco de congelamento da

solução de pneumoplegia e crioinjúria com possível impacto na funcionalidade pulmonar precoce.

Na captação de doadores de coração parado controlados (categoria III), o suporte médico é retirado de forma controlada (retirada de medicamentos inotrópicos e extubação a 30 graus - evitando aspiração), mantendo-se sem qualquer manipulação do indivíduo pelo período agônico (*no touch*). Uma vez confirmado o óbito (ausência de pulso arterial com ou sem atividade elétrica - conforme cada centro), o doador é prontamente intubado, mas sem ventilação. As equipes de captação prontamente iniciam o procedimento com a esternotomia mediana e pericardiotomia, a artéria pulmonar é canulada e a infusão da solução de pneumoplegia é iniciada com ou sem heparina (caso não administrada *pré-morte*). A aurícula esquerda é aberta e os pulmões passam a ser ventilados cuidadosamente, seguido da abertura ampla pleural bilateral e resfriamento tópico dos enxertos pulmonares. Encerrada a infusão anterógrada os pulmões serão inspecionados quanto a sua viabilidade igualmente a doadores de morte encefálica. O restante do procedimento segue igualmente ao explicitado anteriormente.

Preservação pulmonar

Soluções de preservação de composição intracelular (baixa concentração de sódio e alta de potássio) foram classicamente utilizadas para a preservação de órgãos sólidos como fígado e rins, a exemplo das soluções da Universidade de Wisconsin e Euro-Collin. Tal escolha é baseada na crença de que em situação de anaerobiose, durante a preservação hipotérmica, a bomba de sódio/potássio reduziria sua atividade com potencial risco de edema celular. Todavia, os pulmões apresentam a capacidade única de manter o metabolismo aeróbico mesmo em situação de ausência de perfusão, utilizando o oxigênio alveolar. Portanto, o uso de soluções de pneumoplegia de composição extracelular (com baixa concentração de potássio) faz-se mais lógico e pôde ser demonstrado tanto em modelos experimentais quanto clínicos retrospectivos, com melhores desfechos na função inicial dos enxertos pulmonares. No mercado, a solução com tais características mais utilizada pela maioria dos centros transplantadores no mundo é a LPD, permitindo inicialmente períodos de preservação de até 12 horas a 2 a 10°C, com o auxílio de dextrana 40 que neutraliza o edema

celular e controla a ativação celular. Outras soluções extracelulares também são comercializadas e com resultados aceitáveis como Celsior, ET-Kyoto e EP-TU.

O controle de temperatura dos enxertos também é fundamental na preservação durante o período de isquemia dos órgãos. No nível celular, a hipotermia permite a redução do metabolismo celular e do consumo de oxigênio. Durante a retirada dos órgãos a conjunção da pneumoplegia endovascular (anterógrada e retrógrada), resfriamento tópico e armazenamento frio estático até o implante, são os pontos-chave no controle da viabilidade dos enxertos; sendo aceitos como técnica padrão.

Apesar da temperatura ideal para armazenamento dos enxertos ainda não ser totalmente estabelecida, classicamente a preservação estática em gelo de 0°C a 4° C foi o padrão-ouro por muitas décadas. Estudos baseados inicialmente em dados experimentais e recentemente reproduzidos no contexto clínico, vêm demonstrando a segurança e benefícios da utilização de temperaturas estáticas a 10°C, garantindo resultados superiores na preservação dos pulmões para transplante ao garantir melhor controle inflamatório e menor disfunção do metabolismo mitocondrial. Um ensaio clínico não randomizado, multicêntrico capitaneado pelos maiores centros de transplante pulmonar no mundo, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2023, demonstrou desfechos comparáveis em relação ao método clássico de preservação - incluindo disfunção primária do enxerto, mortalidade perioperatória e sobrevida em um ano - entretanto com períodos de isquemia superiores a 12 horas (~14 horas) quando comparados aos de aproximadamente 7 horas obtidos na preservação a 0 a 4°C²⁴.

Contrapondo paradigmas clássicos, esses novos dados, agregados a novos estudos em curso, permitem inclusive a extrapolação de tempos de isquemia para períodos cada vez maiores, garantindo um maior *pool* de doadores em especial em captações à distância, além de promover a “eletividade” do transplante pulmonar, tornando o implante até programável em alguns centros de grande volume cirúrgico.

Tabela 2 - Recomendações atuais para preservação estática pulmonar e armazenamento.

Categoria	Recomendação
Tipo de solução	Extracelular
Volume de solução Anterógrada Retrógrada	50 a 60 mL/Kg na artéria pulmonar 250 mL em cada veia pulmonar
Pressão da artéria pulmonar no flush	30 cm H ₂ O (acima do coração)
Temperatura da solução de preservação	4°C a 8°C
Parâmetros de ventilação mecânica	V _t 6 a 8 mL/kg ou 50% CPT, PEEP 5 cm H ₂ O
Oxigenação	FiO ₂ 50%
Insuflação pulmonar pré-grampeamento	15 a 20 cm H ₂ O
Temperatura padrão de armazenamento	0°C a 4°C

Legenda: CPT = capacidade pulmonar total; PEEP = pressão pulmonar ao final da expiração; V_t = volume corrente.

Fonte: Kukreja et al., 2024.

Perfusão Normotérmica Ex-vivo (*Ex-Vivo Lung Perfusion* - EVLP)

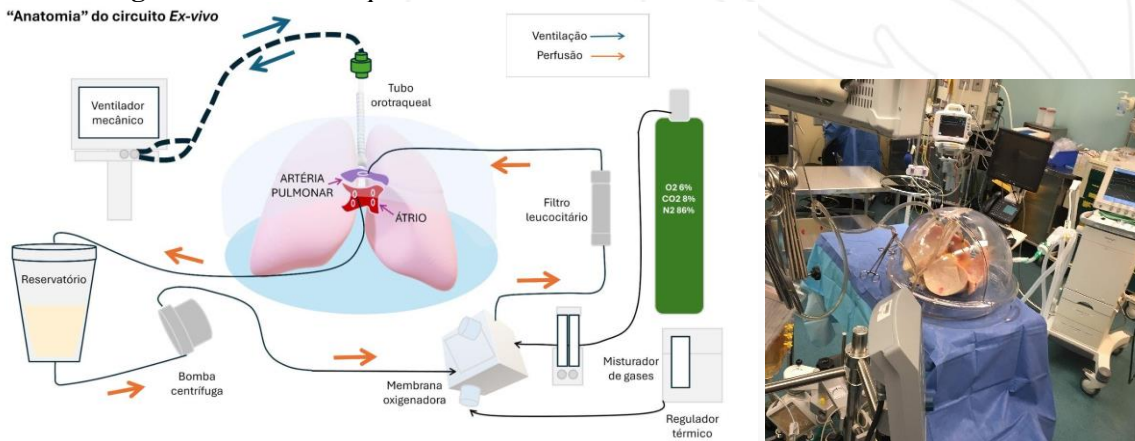
Uma grande limitação da preservação estática a frio está relacionada à incapacidade de avaliação em tempo real e impossibilidade de recondicionamento dos enxertos para transplante em temperaturas tão variáveis.

O conceito de preservação normotérmica ex-vivo é antigo, com os primeiros estudos experimentais na década de 1930 e sua proposição para preservação pulmonar em captações à distância em pulmões ainda em 1987²⁵. A primeira utilização clínica do método ocorreu em 2001 por Steen et col na Universidade de Lund (Suécia) como técnica adjunta na avaliação de pulmões de um doador de morte circulatória²⁶. A extensão do sucesso inicial foi então promovida na otimização de pulmões não-ideias que inicialmente não seriam utilizados para transplante²⁷. O grupo de Toronto desenvolveu modificações técnicas no método, permitindo períodos ainda mais longos de preservação *ex-vivo*. Em 2011, dado o sucesso na técnica, o primeiro ensaio clínico não-randomizado prospectivo foi publicado com o transplante de 20 de 23 órgãos subótimos após quatro horas de recondicionamento, comprovando a factibilidade e segurança da EVLP em pulmões de doadores de alto risco²⁵. Atualmente essa tecnologia vem ganhando mais adeptos no cenário internacional como método adjunto no aumento de *pool* de doadores.

A plataforma do *EVLP* permite a avaliação meticulosa dos aloenxertos, em condições próximas das fisiológicas, através de um circuito criado fora do corpo do doador. Seu emprego de forma seletiva permite a definição da usabilidade de pulmões não-ideais e auxílio em questões logísticas. Baseado em estudos ainda pré-clínicos pode ainda apresentar potencial emprego como ferramenta terapêutica quando agregado a outros métodos específicos de tratamento farmacológico e/ou molecular.

Apesar de diversas conformações no mercado (*OCS*, *XVIVO LS*, *Lung Assist*, *XVIVO XPS*) cada sistema de *ex-vivo* consiste basicamente em uma unidade controlada e monitorada dentro de condições assépticas que permite a adequada manutenção dos aloenxertos pulmonares fora do corpo. A ventilação é mantida através de um tubo orotraqueal instalado na via aérea conectado ao ventilador mecânico. A perfusão é realizada por meio de um circuito fechado que drena solução do átrio esquerdo por meio de uma bomba, circulando posteriormente por uma membrana oxigenadora conectada à unidade de controle térmico, gases e filtro leucocitário, antes de retornar à cânula na artéria pulmonar (Figura 9). Durante todo o seu funcionamento, diversos métodos de avaliação dos pulmões podem ser realizados incluindo medidas pressões no circuito de perfusão ou ventilador, trocas gasosas, radiografia, broncoscopia e até mesmo exame físico direto. Nenhum desses critérios de avaliação isoladamente é suficiente para a definição final da qualidade do enxerto, sendo fundamental sua conjunção junto da experiência da equipe transplantadora.

Figura 9 - Modelo esquemático do funcionamento dos circuitos do *ex-vivo*
 "Anatomia" do circuito *Ex-vivo*



Os pulmões são protegidos na redoma, com ventilação pulmonar ocorrendo através de tubo orotraqueal conectado à traqueia do doador. A perfusão do órgão é realizada com solução de Steen (com ou sem concentrado de hemácias conforme o protocolo utilizado) através cânulas no átrio e artéria pulmonar conectadas ao *set* de ECMO.

Fonte: o autor.

Os protocolos de perfusão utilizados variam conforme cada instituição, sendo descritos e aprovados o de Lund, Toronto e *Organ Care System (OCS)* ^{19,28}. Cada um utiliza fluxos e pressões de perfusão, perfusatos, parâmetros de ventilação mecânica, técnicas de aquecimento/ resfriamento e tempos próprios (Tabela 3).

Tabela 3 - Diferentes protocolos clínicos de perfusão ex vivo em transplante pulmonar

Variável	Lund	Toronto	OCS
Perfusão			
Fluxo alvo	100% DC (70ml/kg/min)	40% DC	2 - 5 L/min
Pressão AP (mm Hg)	< ou = 20	< ou = 15	< ou = 20
Pressão de AE (mm Hg)	0 (AE aberto)	3-5	0 (AE aberto)
Bomba	Roleta	Centrífuga	Pistão (pulsátil)
Perfusato	Steen (2L) + CH (Ht 10-15%)	Solução de Steen (2L)	Solução OCS (1.5L) + CH (Ht 15-25%)
Ventilação			
Modo	Volume controlado	Volume controlado	Volume controlado
Volume corrente (ml/kg)	6-8	7	6
Frequência (irpm)	10-15	7	10
PEEP (cm H ₂ O)	5	5	5
FiO ₂ (%)	50	21	21
Temperatura (°C)			
Início de ventilação	32	32	32
Início de perfusão	15	25	32
Início da avaliação	37	37	37

Legenda: AE = átrio esquerdo; AP = artéria pulmonar; CH = concentrado de hemácias; DC = débito cardíaco; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; Ht = hematócrito; irpm= incursões respiratórias por minuto; OCS = *Organ Care System*; PEEP = Pressão ao final da expiração.

Fonte: Haam et al., 2022.

A *American Association for Thoracic Surgery (AATS)* recentemente publicou um consenso baseado na experiência dos maiores centros transplantadores do mundo. Quanto as recomendações relativas à utilização da *EVLP* enumeram:

- A perfusão *ex-vivo* pode ser útil em situações de enxertos de “alto risco” com PaO₂/FiO₂ < 300 diante da evidência de edema pulmonar, complacência pulmonar inadequada e doadores com sinais de aspiração pequena a moderada. Funciona como uma fase intermediária de avaliação com possibilidade de otimização funcional -

através de reabsorção do excesso de líquido pulmonar, recrutamento alveolar, clearance de secreções - e posterior reavaliação da qualidade dos enxertos;

- Pode ser uma ferramenta útil em órgãos doados que não podem ser avaliados adequadamente como nos casos de doadores de morte circulatória e/ou apresentam dificuldades logísticas incluindo tempos prolongados de isquemia;
- Não deve ser indicada em doadores com sinais potenciais de irreversibilidade das injúrias pulmonares como consolidações, destruição pulmonar/ lacerações extensas ou aspiração grosseira.

Esse método quando adequadamente realizado e indicado possui importante impacto nos transplantes pulmonares. As taxas de conversão de órgãos previamente rejeitados na literatura chegam até 80%, com redução do tempo de espera em fila e aumento no número de transplantes pulmonares de até 70% em grandes centros como Toronto^{19,28}. Os desfechos dos pacientes transplantados com “órgãos recuperados” são muitas vezes similares aos enxertos tradicionais. O *EVLP* trouxe ainda uma flexibilização ainda maior na avaliação de doadores de morte circulatória além de permitir uma maior margem de transporte de órgãos através de plataformas portáteis com o *OCS*.

Conclusões

Apesar de todas as lacunas na ciência das fases iniciais do processo de transplante pulmonar, muito tem-se evoluído nos últimos anos. A implementação de tecnologia, novos saberes e, mais importante, a junção de experiências de diversos centros transplantadores de menor e maior volume; todos seguem ao encontro do almejado impacto positivo na vida daqueles que são submetidos ao transplante pulmonar.

Referências

1. Copeland H, Awori Hayanga JW, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39: 501-517.
2. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A Review of Lung Transplant Donor Acceptability Criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22 (11): 1183-1200.
3. Munshi L, Keshavjee S, Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 318-28.

4. Junqueira JJM, Waisberg DR, Noletto GS, Samano MN, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Análise das características dos pulmões disponibilizados no Estado de São Paulo. *Rev Med (São Paulo)*. 2008; 87 (1): 44-57.
5. Camargo JJ, Kruchinki A, Camargo CMM. Transplante pulmonar com doadores vivos. In: Carmargo JJ, Pinto Filho DR. *Cirurgia Torácica Contemporânea*. 1ª Ed, Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações. 2019; 537-547.
6. Machuca TN, Sidney Filho LA, Schio SM, Camargo SM, Felicetti JC, Camargo JJP. Twelve-year survival of the first living-donor pediatric lung transplantation in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88 (5): 413-6.
7. Garcia VD, Pestana JOMA, Pêgo-Fernandes PM. A doação após morte circulatória é necessária no Brasil? Em caso afirmativo, quando? *J Bras Pneumol*. 2022; 48 (2): e20220050.
8. Langer RM. Donation after cardiac death - From then to now. *Transplantation Reports*. 2023; 8: 1-4.
9. Christie JD, Raemdonck D, Fisher AJ. Lung Transplantation. *N Eng J Med*. 2024; 391: 1822-1836.
10. Chaney J, Suzuki Y, Cantu E III, van Berkel V. Lung donor selection criteria. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (8): 1032-1038.
11. Kukreja J, Chena J, Brzezinski M. Redefining marginality: donor lung criteria. *Curr Opin Organ Transplant* 2020, 25: 280-284.
12. Wooley AE, Singh SK, Goldberg HJ, Mallidi R, Givertz MM, Merha MR, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Eng J Med*. 2019; 380: 1606-1617.
13. Shaver CM, Liu J, Xu K, Yang G, Morrison MC, Goree A, et al. Outcomes of lung transplantation from donors with hepatitis C viremia with outpatient initiation of antiviral therapy. *J Heart Lung Transplant Open*. 2024; 3: 1-6.
14. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffel MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nature Reviews*. 2018; 14: 558-570.
15. Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: A case-based guide for the general nephrologist. *Nephrology*. 2011; 16: 125-133.
16. Mallory Junior GB. Donor-recipient lung size mismatch: A provocative data set. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(12):1163-1664.
17. Shiguemura N, Bermudez C, Hattler BG, Johnson B, Crespo M, Pilewski, et al. Impact of graft volume reduction for oversized grafts after lung transplantation on outcome in recipients with end-stage restrictive pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28 (2): 130-134.
18. Martinu T, Koutsokera A, Benden C, Cantu E, Chambers D, Cypel M, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation consensus statement for the standardization of bronchoalveolar lavage in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (11): 1171-1190.
19. Kukreja J, Campo-Canaveral de la Cruz JL, Van Raemdonck D, Cantu E, Date H, D'Ovidio F et al. The 2024 American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Current standards in donor lung procurement and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025 Feb;169 (2): 484-504.

20. de Perrot M; Fischer S; Mingyao L, Rongyu J; Xiao-Hui B; Waddel TK, et al. Prostaglandin E1 Protects Lung Transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift pro- to anti-inflammatory cytokines. Transplantation. 2001; 72 (9): 1505-1512.
21. Tedde ML, Rodrigues AJ, Jatene FB. Abertura do sulco interatrial na retirada de enxertos múltiplos para transplante de coração e pulmões: estudo anatômico. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2008; 23 (2): 235-239.
22. Boasquevisque CHR, Yildirim E, Waddel TK, Keshavjee S. Surgical Techniques Lung Transplant and Lung Volume Reduction. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 66-78
23. AA Nguyen DC, Loor G, Carrott P, Shafii A. Review of donor and recipient surgical procedures in lung transplantation. J Thorac Dis 2019;11(14): S1810-S1816.
24. Ali A, Hoetzenecker K, Luis Campo-Canaveral de la Cruz J, et al. Extension of cold static donor lung preservation at 10C. NEJM Evid. 2023; 2 (6): EVIDoa2300008.
25. Ali A, Keshavjee S, Cypel M. The present and future of ex-vivo lung perfusion. Eur J Transplant. 2023; 1: 21-27.
26. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet 2001; 357: 825-29.
27. Ahmad K, Pluhacek JL, Brown AW. Ex Vivo Lung Perfusion: A Review of Current and Future Application in Lung Transplantation. Pulm Ther. 2022; 8:149–165.
28. Haam S. Ex Vivo Lung Perfusion in Lung Transplantation. J Chest Surg. 2022; 55(4):288-292.