

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**FATORES PROGNÓSTICOS E SOBREVIVÊNCIA NO TRANSPLANTE
PULMONAR: A EXPERIÊNCIA DA SANTA CASA DE PORTO ALEGRE**

TIAGO NOGUCHI MACHUCA

PORTO ALEGRE

2010

TIAGO NOGUCHI MACHUCA

**FATORES PROGNÓSTICOS E SOBREVIVÊNCIA NO TRANSPLANTE PULMONAR: A
EXPERIÊNCIA DA SANTA CASA DE PORTO ALEGRE**

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Medicina (Pneumologia)

Orientador:
Prof. José da Silva Moreira

PORTO ALEGRE
2010

MACHUCA, TN

FATORES PROGNÓSTICOS EM TRANSPLANTE PULMONAR: A EXPERIÊNCIA DA SANTA CASA DE PORTO ALEGRE/Tiago Noguchi Machuca – Porto Alegre: UFRGS / Faculdade de Medicina, 2010.

xi, 92 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: José Moreira.

Tese (Doutorado) – UFRGS / Faculdade de Medicina / PNEUMOLOGIA, 2010.

Referências bibliográficas: f. 54-57.

AGRADECIMENTOS

Essa tese não seria possível sem o pioneirismo e a dedicação constante do Dr. Camargo. Além do acesso ao fantástico mundo do transplante pulmonar, ele me ensinou uma das lições mais importantes para um médico: jamais desistir de um paciente.

Ao Dr. Felicetti, que ao longo dos anos se tornou um grande professor e um grande amigo. Um modelo tanto de profissional quanto de ser humano.

Ao Dr. Moreira, que me abriu as portas da pós-graduação da UFRGS e cuja confiança sempre serviu de grande incentivo.

Ao Drs. Spencer e Sadi, dois verdadeiros professores do transplante pulmonar. Suas críticas e sugestões ajudaram muito na realização dessa tese.

Ao Dr. Paulo Cardoso, sempre disposto a me ajudar na busca por um ideal dentro da vida acadêmica.

À minha querida Desiree, estímulo diário para que eu completasse mais uma etapa da minha formação. Sou muito grato por toda sua compreensão.

Ao Nelson Suzuki, grande incentivador e guia dos meus caminhos pela cirurgia torácica.

À Kelly, que sempre com um sorriso no rosto, além de administrar toda a agenda dos pacientes do transplante, também me auxiliou na separação de todos os 130 prontuários.

A todos os componentes do Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, pois sem o trabalho diário de cada um deles, essa tese não existiria.

Finalmente, a todos os pacientes do transplante de pulmão. Motivos maiores de toda essa tese, a sua vontade de viver e a sua gratidão são enormes fontes de energia.

Aos meus pais, Lélío e Neuza, exemplos de dedicação incondicional aos
filhos.

Àqueles que me acompanham de longe, sempre torcendo: meus avôs e
minha querida Tia Helena.

SUMÁRIO

Agradecimentos	III
Dedicatória	IV
Lista de abreviaturas	VII
Lista de figuras	VIII
Lista de gráficos	IX
Lista de tabelas	X
Resumo	XI
Abstract	XII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1. O Transplante de Pulmão.....	2
2.1.1. Aspectos Históricos	2
2.1.2. Indicações.....	5
2.1.3. Contra-Indicações Absolutas	7
2.1.4. Contra-Indicações Relativas	7
2.1.5. A Escolha do Doador	10
2.1.6. Aspectos Técnicos.....	11
2.2. Complicações do Transplante Pulmonar.....	25
2.2.1. Disfunção Primária do Enxerto	25
2.2.2. Infecção	27
2.2.3. Insuficiência Renal.....	28
2.2.4. Rejeição Aguda	29
2.2.5. Complicações Abdominais	30
2.2.6. Hiperinsuflação do Pulmão Nativo.....	31
2.2.7. Complicações Cardíacas	31
2.2.8. Reoperação	32
2.3. Os dados da International Society for Heart and Lung Transplantation.....	33

3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	37
4. ARTIGO CIENTÍFICO	44
5. CONSIDERAÇÕES GERAIS	75
6. ANEXO	76
6.1. Artigos publicados no período da pós-graduação	76
6.2. Artigos aceitos para publicação no período da pós-graduação	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Acute rejection
CEC	Circulação extracorpórea
CF	Cystic fibrosis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPB	Cardiopulmonary bypass
CVF	Capacidade expiratória forçada
DPE	Disfunção primária do enxerto
DLCO	Capacidade de difusão de monóxido de carbono
FC	Fibrose cística
FIP	Fibrose intersticial pulmonar
IMC	Índice de massa corporal
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IPF	Interstitial pulmonary fibrosis
LAM	Lymphangioliomyomatosis
LAM	Linfangioliomatomose
LT	Lung transplantation
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonary artery pressure
PGD	Primary graft dysfunction
PGE1	Prostaglandina E1
PaO₂/FiO₂	Pressão parcial arterial do oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio
pCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
RA	Rejeição aguda
sPAP	Systolic pulmonary artery pressure
UTI	Unidade de terapia intensiva
TxP	Transplante pulmonar
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VM	Ventilação mecânica
UNOS	United Network for Organ Sharing

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A ampla exposição do átrio esquerdo na pneumonectomia direita do receptor	16
Figura 2. O campo operatório após a pneumonectomia direita do receptor	17
Figura 3. O preparo do pulmão do doador	19
Figura 4. O início do implante pela anastomose brônquica	20
Figura 5. Anastomose arterial	22
Figura 6. Anastomose atrial.....	23
Figura 7. A reperfusão do pulmão	24
Figura 8. Paciente com sarcoidose submetido a transplante unilateral direito	26
Figura 9. Paciente com fibrose intersticial submetido a transplante unilateral esquerdo.....	28
Figura 10. Tomografia computadorizada de paciente com pseudoobstrução intestinal pós-transplante de pulmão	30
Figura 11. Paciente com enfisema submetida a transplante unilateral esquerdo	31
Figura 12. Radiograma de 6 horas pós-transplante unilateral direito de paciente com pneumoconiose	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Kaplan-Meier survival estimates according to indication for lung transplantation (Logrank test $p=0.19$).....	63
Gráfico 2. Survival estimates according to early postoperative renal function	64
Gráfico 3. Survival estimates according to requirement for mechanical ventilation (cut-off at 36 hs established by a ROC curve).....	65
Gráfico 4. Survival estimates according to requirement for reintubation.....	66
Gráfico 5. Survival estimates according to PGD	67
Gráfico 6. Survival estimates according to native lung hyperinflation	68
Gráfico 7. Survival estimates according to recipient age.....	69
Gráfico 8. Survival estimates according to abdominal complications.....	70
Gráfico 9. Survival estimates according to CVP at 24 hours (cut-off at 5 established by a ROC curve).....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Indicações de Transplante Pulmonar por Doença	6
Tabela 2. . Critérios de definem um Doador Ideal.....	10
Tabela 3. Escala de Disfunção Primária do Enxerto segundo critérios da ISHLT ...	25
Tabela 4. Fatores Prognósticos para TxP 2010 da ISHLT.....	36
Table 1. Indications for lung transplantation according to procedure type	58
Table 2. Patient demographics.....	59
Table 3. Donor demographics	60
Table 4. Intra and postoperative variables	61
Table 5. Multivariate analysis of potential prognostic factors in lung transplantation	62

Resumo

Introdução: O transplante de pulmão é considerado tratamento de escolha para alguns casos selecionados de doença pulmonar avançada. Diferentes fatores prognósticos têm sido relatados por centros transplantadores. O objetivo desse estudo é reportar a experiência recente da Santa Casa de Porto Alegre com essa modalidade terapêutica e destacar fatores associados a mortalidade.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de 130 pacientes submetidos a transplante pulmonar com doador cadavérico no período entre janeiro de 2004 e julho de 2009. Foram coletados dados do doador, do receptor, do trans e pós-operatório.

Resultados: A idade média foi de 53,14 anos, variando entre 8 e 72. Oitenta pacientes (61,5%) eram do sexo masculino. As principais causas de doença pulmonar foram fibrose intersticial 53 (40,7%) e doença pulmonar obstrutiva crônica 52 (40%). A sobrevida atuarial em 1 ano foi de 67,7%. Variáveis correlacionadas com sobrevida foram: idade ($p=0,004$), distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos ($p=0,007$), doença arterial coronariana ($p=0,001$), necessidade de circulação extracorpórea ($p=0,02$), necessidade de transfusão no intra-operatório ($p=0,016$), pressão venosa central aumentada 12 e 24 horas pós-transplante ($p=0,02$ e $p=0,001$, respectivamente), aumento da pressão capilar pulmonar 24 horas pós-transplante ($p=0,01$); tempo em ventilação mecânica ($p<0,01$, ponto de corte em 36 horas estabelecido por uma curva ROC), reintubação ($p=0,001$), tempo de permanência em UTI ($p<0,001$), complicação abdominal ($p=0,003$), insuficiência renal aguda com necessidade de diálise ($p<0,001$), hiperinsuflação do pulmão nativo ($p=0,02$) e rejeição aguda no primeiro mês ($p=0,03$). Na análise multivariada, apenas diálise ($p=0,004$, HR 2,68), tempo em ventilação mecânica ($p=0,004$, HR 1,002 para cada hora) e reintubação ($p=0,003$, HR 2,88) permaneceram como preditores independentes de má evolução.

Conclusões: A análise de variáveis na população do estudo mostrou que diálise, necessidade de ventilação mecânica por maior período (> 36 horas) e necessidade de reintubação são fatores prognósticos independentes em transplante pulmonar.

Abstract

Background: Lung transplantation has been established as current therapy for selected patients with end-stage lung disease. Different prognostic factors have been reported by transplant centers. The objective of the present study is to report recent results from Santa Casa de Porto Alegre with lung transplantation and to search for prognostic factors.

Methods: We performed a retrospective analysis of 130 patients who underwent lung transplantation at our institution from January 2004 to July 2009. Donor, recipient, intra and postoperative variables were collected.

Results: The mean age was 53.14 years (from eight to 72) and 80 (61.5%) were male. The main causes of end-stage respiratory disease were pulmonary fibrosis 53 (40.7%) and chronic obstructive pulmonary disease 52 (40%). The actuarial 1-year survival was 67.7%. Variables correlated with survival were: age ($p=0.004$), distance in the six-minute walk test ($p=0.007$), coronary heart disease ($p=0.001$), cardiopulmonary bypass ($p=0.02$), intraoperative transfusion of red blood cells ($p=0.016$), increasing central venous pressure at 12 and 24 postoperative hours ($p=0.02$ and $p=0.001$, respectively), increasing pulmonary capillary wedge pressure at 24 hours ($p=0.01$); length of intubation ($p<0.01$, cut off at 36 hours through a ROC curve), reintubation ($p=0.001$), length of ICU stay ($p<0.001$), abdominal complication ($p=0.003$), acute renal failure requiring dialysis ($p<0.001$), native lung hyperinflation ($p=0.02$) and acute rejection in the first month ($p=0.03$). In multivariate analysis, only dialysis ($p=0.004$, HR 2.68), length of intubation ($p=0.004$, HR 1.002 for each hour) and reintubation ($p=0.003$, HR 2.88) proved to be independent predictors.

Conclusion: Analysis of variables in our cohort highlighted dialysis, longer mechanical ventilation requirement (> 36 hours) and reintubation as independent prognostic factors in lung transplantation.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Após um período inicial conturbado e marcado por complicações fatais, o transplante pulmonar (TxP) teve seus resultados alavancados por substanciais avanços nos campos de preservação pulmonar, refinamento da técnica cirúrgica, cuidados de terapia intensiva no pós-operatório imediato e melhoras no seguimento a longo prazo, principalmente no que se refere a rastreamento de rejeição e os esquemas de imunossupressão.

Dessa forma, o TxP é hoje uma realidade para pacientes com doença pulmonar em fase avançada. A base de dados da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) tem mostrado dois dados muito consistentes ao longo dos anos: o aumento no número de procedimentos realizados e uma melhora na sobrevida global.⁽¹⁷⁾

Estudos focando em potenciais fatores prognósticos são fundamentais na tentativa de detectar áreas de fraqueza que, uma vez abordadas, possam melhorar ainda mais os resultados dessa modalidade terapêutica de alta complexidade. Podem-se encontrar tais estudos na literatura internacional, publicados por centros internacionais. Entretanto, uma experiência com um elevado número de pacientes tratados em um centro brasileiro é inédita.

O presente estudo tem como objetivos:

- Analisar a nossa experiência mais recente (2004 – 2009) com o transplante pulmonar.
- Detectar fatores que possivelmente estejam associados a uma pior evolução.
- Comparar os nossos resultados com aqueles reportados por grandes registros de entidades ligadas ao TxP ou com aqueles reportados por outros centros internacionais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. O Transplante de Pulmão

2.1.1. Aspectos Históricos

A idéia de utilizar um órgão para substituir outro insuficiente foi realmente impulsionada em 1902, quando o cirurgião francês Alexis Carrel padronizou a técnica de anastomoses vasculares. Seus trabalhos pioneiros mais tarde lhe renderam, em 1912, o prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia.⁽¹⁰⁾

Na década de 50, Metras na Europa, Hardin e Kittle na América do Norte, descreveram a possibilidade de se realizar o TxP em caninos.^(33, 34) No grupo da Universidade de Mississippi, liderado por James Hardy, a possibilidade de realizar o TxP foi despertada por duas situações clínicas reais: 1. um paciente com obstrução intestinal que sofreu aspiração maciça no momento da intubação orotraqueal e morreu alguns dias depois; 2. um paciente com carcinoma bronquíolo-alveolar avançado bilateral com pneumotórax de difícil controle à esquerda. Nessas duas situações existia uma condição aguda, temporária e provavelmente fatal, que poderia de beneficiar de um TxP no lado afetado. Com base nesses casos e na experiência de mais de 100 procedimentos em caninos, Hardy e cols. conseguiram aprovação do comitê de ética de sua instituição para a realização de TxP em humanos. Após a avaliação de todos os fatores envolvidos, definiram como critérios de seleção: o diagnóstico de uma doença fatal, a possibilidade razoável de benefício com o procedimento, a constatação de que a pneumonectomia não removeria tecido pulmonar funcionante e, finalmente, a possibilidade de transplantar o pulmão esquerdo, pela suposta simplicidade técnica. Depois de uma longa espera, se depararam com um paciente masculino de 58 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e um carcinoma broncogênico à esquerda. Clinicamente, o paciente apresentava importante comprometimento funcional, com dispnéia em repouso. Preenchidos todos os critérios anteriormente definidos, realizaram um transplante unilateral esquerdo em 15 de abril de 1963.⁽³⁵⁾ Apesar da má evolução do paciente, seus 18 dias de vida pós-transplante provaram que o TxP era tecnicamente factível.

Nos 15 anos seguintes, vários centros no mundo tentaram, sem sucesso, a implementação de um programa de TxP. Seus resultados não eram nada animadores e a maioria dos pacientes morria até o 15º dia em decorrência de complicações infecciosas, disfunção primária do enxerto (DPE), rejeição aguda (RA) ou complicação da anastomose brônquica.

A década de 70 registra um novo marco para a história do transplante de órgãos: o metabólito fúngico denominado de ciclosporina-A chega aos centros de transplantes e confirma que sua aplicabilidade em estudos experimentais também era reprodutível na prática clínica.⁽⁸⁾ Transposta a barreira da rejeição aguda, os pesquisadores se deparam com um novo e catastrófico problema: o das complicações brônquicas. Diversas manobras foram utilizadas para prevenir sua ocorrência, desde a revascularização do coto brônquico com um pedículo de epíloon até a proscrição de corticóides no pós-operatório imediato.

No início da década de 80, o grupo de Reitz e cols. descrevem a aplicabilidade do transplante cardiopulmonar como terapêutica para casos de hipertensão pulmonar primária.⁽⁶²⁾ A idéia de se associar o transplante do coração traria a potencial vantagem de monitoramento dos enxertos para rejeição através de biópsias miocárdicas seriadas, além da substituição de um órgão secundariamente insuficiente. Entretanto, isso não se confirmou no seguimento a longo prazo. Além disso, se constatou de que o transplante pulmonar isolado era suficiente para restaurar a função cardíaca de pacientes cujo coração era secundariamente enfermo. Na mesma década, Dark e Patterson idealizaram o TxP bilateral em bloco, com anastomose traqueal.^(22, 57) Entretanto, a complexidade do procedimento aliado ao elevado índice de complicações anastomóticas fizeram com que essa modalidade de transplante fosse abandonada.⁽⁵⁸⁾

Mudando o foco para o TxP isolado, em 1983 o grupo de Toronto começa a trazer nova esperança com relação à sua aplicabilidade clínica. Um paciente de 57 anos com fibrose pulmonar intersticial (FPI), até então considerada doença ideal para a realização do procedimento, foi submetido com sucesso a um transplante unilateral. No seguimento a longo prazo, atingiu sobrevida de 6 anos, com óbito relacionado a complicações renais decorrentes da nefrotoxicidade da ciclosporina.⁽²⁰⁾

O final dos anos 80 foi marcado por dois novos avanços: primeiro, a realização de um TxP em um paciente com enfisema (até então uma contra-indicação); segundo, a

simplificação da técnica, principalmente com relação à anastomose brônquica, evitando a necessidade de cobertura com epíploon e reduzindo a morbidade do procedimento.

Em 1990, Pasque, do grupo de St. Louis, descreve uma importante modificação: propõe o transplante seqüencial bilateral, através de uma incisão com toracotomia ântero-lateral bilateral associada à secção transversa do esterno.⁽⁵⁶⁾ Mais tarde se propôs a omissão da esternotomia, com o objetivo de evitar as complicações esternais à que estavam sujeitos pacientes com uso crônico de corticóides, idosos e com colonização por germes hospitalares.⁽⁴⁸⁾

Além de modificações técnicas, avanços na preservação do pulmão do doador também contribuíram em muito para a otimização dos resultados. A utilização de agentes como a prostaglandina, além da adição da perfusão retrógrada, diminuiram a intensidade da temida injúria de reperfusão.^(5, 23)

Em 1994, o grupo da Califórnia descreveu sua experiência com o transplante intervivos, cujo modelo se baseava na doação lobar de dois parentes para uma criança. Essa novidade foi um importante passo no sentido de transpor a escassez de órgãos, principalmente para a facha etária pediátrica. Os resultados são animadores e revelam uma maior sobrevida a longo prazo, principalmente em virtude da menor incidência de rejeição crônica sobre o enxerto.⁽¹⁹⁾

O primeiro TxP da América Latina foi realizado na cidade de Porto Alegre em maio de 1989, pelo grupo da Santa Casa, liderado por José Camargo. Na seqüência este grupo se firmaria como o principal dentro do Brasil, merecendo destaque também a atuação de grupos em São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

2.1.2. Indicações

O paciente candidato a transplante pulmonar deve apresentar, como critérios gerais, as seguintes condições: uma pneumopatia terminal com falha terapêutica, um perfil psicossocial adequado além de não apresentar outras comorbidades limitantes para a sua recuperação. Idealmente, a idade limite deve ser de 65 anos e, clinicamente, o paciente deve apresentar classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA) mas, ainda assim, possibilidade de acompanhamento ambulatorial.⁽⁴¹⁾ Considerando o benefício de sobrevida adquirido com o transplante, o paciente listado deve apresentar uma expectativa de vida inferior a 2 anos. A vontade de viver e a disposição do paciente em se submeter a um tratamento complexo para melhorar a sua condição clínica também devem ser cuidadosamente avaliados.

Critérios de indicação específicos para cada doença estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Indicações do Transplante Pulmonar por Doença^(41, 52)

<p><i>Enfisema</i> Pacientes com um Índice BODE 7 a 10 e pelo menos um dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. História de hospitalização por exacerbação associada com hipercapnia (PCO₂ > 50 mmHg) 2. Hipertensão Pulmonar ou <i>cor pulmonale</i> a despeito de oxigenoterapia 3. VEF1 < 20% e DLCO < 20% ou enfisema de distribuição homogênea
<p><i>Fibrose Intersticial Pulmonar</i> Evidência histológica ou radiológica de pneumonite intersticial usual e um dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DLCO < 39% do previsto 2. Uma queda ≥ 10% na CVF durante um seguimento de 6 meses 3. Dessaturação ≤ 88% durante o teste de caminhada dos seis minutos 4. Faveolamento na tomografia de alta resolução
<p><i>Fibrose Cística</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VEF1 < 30% ou rápida deterioração da função pulmonar 2. Necessidade crescente de oxigenoterapia 3. Hipercapnia 4. Hipertensão pulmonar
<p><i>Hipertensão Arterial Pulmonar</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Classe funcional NYHA III ou IV a despeito de terapia medicamentosa otimizada 2. Teste de caminhada dos seis minutos com menos de 350 metros ou com piora persistente 3. Falha terapêutica com epoprostenol endovenoso 4. Índice cardíaco < 2 L/min/m² 5. Pressão atrial direita > 15 mmHg
<p><i>Sarcoidose</i> Classe funcional NYHA III ou IV e um dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia em repouso 2. Hipertensão pulmonar 3. Pressão atrial direita > 15 mmHg
<p><i>Linfangioliomatomatose</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia em repouso 2. Comprometimento importante da função pulmonar ou da capacidade de exercício

Legendas. PCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLCO, capacidade de difusão de monóxido de carbono; CVF, capacidade vital forçada.

2.1.3. Contra-indicações Absolutas

Estão listadas abaixo as contra-indicações absolutas ao transplante pulmonar:

- Instabilidade clínica grave
- Infecção extra-pulmonar ativa
- Disfunção de órgãos alvos, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras
- Neoplasia tratada a menos de dois anos (exceção dos carcinomas escamoso e basocelular de pele)
- Infecção por HIV
- Hepatite C com dano hepático comprovado por biópsia
- Coronariopatia intratável (mesmo com angioplastia ou revascularização cirúrgica) ou associada a disfunção ventricular esquerda severa (em casos muito bem selecionados pode ser considerado o transplante coração-pulmão)
- Tabagismo ativo
- Ausência de estrutura social e familiar de apoio

2.1.4. Contra-indicações Relativas

1. Analfabetismo: Ainda que represente uma condição desfavorável, pode ser compensada pela pronta disponibilidade de um familiar.

2. Uso de corticóides: O uso prévio de corticóide é muito freqüente entre os candidatos ao TxP. No início da experiência clínica o seu uso foi proscrito no peri-operatório pela suspeita de efeitos maléficos sobre a cicatrização brônquica. Atualmente se sabe que uma dose de 0,2 a 0,3 mg/Kg de prednisona é tolerável no pré-operatório, sem interferir com risco cirúrgico.⁽⁵⁵⁾

3. Doença arterial coronariana: Mesmo que assintomáticos, pacientes com mais de 45 anos são submetidos a coronariografia de rotina. Em caso de confirmação de doença isquêmica,

a sua gravidade e alternativas de tratamento devem ser avaliados para então se decidir pela indicação ou contra-indicação do transplante. Existem relatos de revascularização miocárdica realizada no mesmo tempo anestésico que o transplante.⁽⁴³⁾ Ainda, na série de 268 pacientes transplantados na Washington University, os 33 pacientes com coronariopatia leve (obstrução < 30%) ou moderada (obstrução 30 – 50%) apresentaram resultados similares aos daqueles pacientes sem doença coronariana.⁽¹⁴⁾

4. Osteoporose: sintomática ou assintomática pode se agravar com a manutenção da corticoterapia. A densitometria óssea faz parte da avaliação de rotina e a melhora da condição funcional no pós-transplante pode gerar transtornos a pacientes com doença osteoarticular até então não manifestada.

5. Ventilação mecânica: Na análise da base de dados da United Network for Organ Sharing (UNOS), os resultados dos pacientes transplantados em VM são piores, entretanto, ainda aceitáveis, com sobrevida em 1 e 2 anos de 62% e 57% respectivamente.⁽⁴⁶⁾

6. Infecção crônica: a colonização da via aérea por germes multi-resistentes é frequente em pacientes com doença supurativa. Entretanto, a presença de *B. cepacia* aumenta o risco de infecções pós-operatórias por esse bacilo, sendo que alguns centros contra-indicam o transplante nessa situação.⁽¹³⁾ Mais recentemente, foi possível definir as diferentes espécies do complexo *B. cepacia* e se observou que a grande responsável pelo aumento na mortalidade foi a *B. cenocepacia*, sendo que as demais espécies não representam risco para pior evolução.^(2, 9, 24)

7. Cirurgia torácica prévia: procedimentos simples como toracotomia com drenagem fechada, biópsia a céu aberto, ou uma lobectomia não complicada, não aumentam o risco cirúrgico pós-transplante pulmonar.⁽²⁸⁾ Entretanto, cirurgia cardíaca prévia ou ainda pleurodese ou pleurectomia em pacientes com pneumotórax recidivante, especialmente na população com linfangioliomatomose (LAM), aumentam as dificuldades da pneumonectomia e aumentam o risco de sangramento, especialmente quando há

necessidade de circulação extracorpórea (CEC), pela heparinização indispensável durante o procedimento.⁽²⁷⁾

8. Estado nutricional: Os pacientes nos extremos de nutrição, os obesos e os mal nutridos, apresentam risco aumentado no pós-operatório. Usando-se como referência o índice de massa corporal (IMC), se demonstrou que esse marcador tem valor preditivo de mortalidade e que os grupos de $IMC < 17 \text{ kg/m}^2$ e $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$, tinham uma mortalidade maior nos primeiros 90 dias de pós-operatório.⁽⁴⁴⁾ Em recente avaliação dos dados da UNOS se observou maior mortalidade em pacientes desnutridos ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), com sobrepeso ($IMC 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). Entretanto, essa influência foi significativa apenas no primeiro ano pós-transplante.⁽³⁾

9. Neoplasia prévia: O risco de recidiva de uma neoplasia previamente tratada sempre existe, e a sua progressão pode ser acelerada pela imunossupressão. Em um relato que descreve receptores de transplante renal que tiveram uma neoplasia tratada antes do procedimento, 22% desenvolveram recidiva pós-transplante e 53% dessas recorrências ocorreram naqueles pacientes que tinham sido transplantados nos dois primeiros anos após o tratamento da neoplasia de base.⁽⁵⁹⁾

10. Alossensibilização: Para exemplificar o impacto negativo da alossensibilização, Shah e cols. analisaram 10.237 pacientes e observaram que havia decréscimo na sobrevida na medida em que havia aumento da reatividade imunológica do painel.⁽⁶⁴⁾ Com a consolidação de novos métodos de preservação pulmonar, principalmente a perfusão ex-vivo, haverá um maior intervalo entre a captação do órgão e seu implante, possibilitando a realização da prova cruzada sem detrimento da função do enxerto.⁽²¹⁾

2.1.5. A Escolha do Doador

Baseado em uma série de características que contemplam desde idade, histórico de tabagismo, raio-x de tórax, parâmetros gasométricos, tempo de intubação e achados broncoscópicos, os doadores são classificados em um espectro que varia desde ideal até não utilizável. Um dos maiores problemas para se executar o transplante é que os doadores raramente preenchem todos os requisitos para serem definidos como ideais. Dessa forma, muitas vezes as equipes transplantadoras precisam pesar os riscos de se aceitar um doador com algum parâmetro desfavorável com os riscos de prolongar ou até mesmo não ter a oportunidade futura de oferecer um órgão ao paciente na lista de espera. As características do doador ideal estão listadas na tabela 2. Uma vez que não atinja todos os critérios listados, o doador é considerado marginal e, com base em uma análise das particularidades de cada caso, ainda pode ser utilizado. Entretanto, recentes estudos destacam que um cuidado especial deve ser dedicado quando da utilização de doadores marginais, uma vez que os receptores podem apresentar uma maior mortalidade em 30 dias (17,5% vs. 6,2% na casuística do Toronto Lung Transplant Program)⁽⁶¹⁾ ou ainda, mortalidades semelhantes porém uma maior permanência em UTI e pior função do enxerto em 1 ano após o transplante.⁽³⁹⁾

Tabela 2. Critérios que definem o doador ideal.

Idade < 55 anos
PaO ₂ > 300 mmHg (FiO ₂ 100% PEEP 5 cm H ₂ O)
Tabagismo < 20 anos-maço
Raio-x de Tórax normal
Broncoscopia sem secreção purulenta
Ausência de trauma torácico ou cirurgia torácica prévia

2.1.6. Aspectos Técnicos do Transplante Pulmonar

A. A Captação do Pulmão do Doador

Após a definição pela utilização do doador, realiza-se uma esternolaparotomia com ampla abertura das pleuras. Nesse momento, é crucial que se inspecione a cavidade pleural e os pulmões em busca de aderências ou outras alterações macroscópicas. Ainda, a cuidadosa palpação de ambos os pulmões fornece informações valiosas a respeito da viabilidade do parênquima. O peso dos pulmões e a palpação de áreas de consolidação ainda não visíveis no raio-x de tórax podem inviabilizar o prosseguimento do transplante.

O pericárdio é então amplamente aberto até a sua reflexão junto à aorta. A veia cava é circulada, com cuidado para não lesar a veia ázigos. A aorta também é dissecada em seu plano de separação com o tronco da artéria pulmonar, criando espaço para o posterior clampamento aórtico. A veia cava inferior também é dissecada e preparada para o momento da sua secção. Após o preparo dos órgãos torácicos e abdominais, procede-se a heparinização do doador com 250 – 300 U/Kg. Os vasos abdominais são canulados, seguidos da canulação da artéria pulmonar logo abaixo da sua bifurcação e pela canulação da aorta ascendente (no caso de captação cardíaca simultânea). Na sequência, realiza-se a injeção de 500 mcg de prostaglandina (PGE1) no tronco da artéria pulmonar. A veia cava superior é então ligada, a aorta clampeada, a veia cava inferior é seccionada para vazão do coração direito. O átrio esquerdo é aberto para vazão do coração esquerdo. Essa abertura é realizada do lado esquerdo, entre o seio coronário e as veias pulmonares esquerdas, de preferência após entendimento entre as equipes de captação do pulmão e do coração. Inicia-se então a perfusão pela artéria pulmonar com solução de preservação (Perfadex 50 – 75 ml/Kg) resfriada a 4° C. Essa perfusão deve ser feita com o pulmão em ventilação manual, com o objetivo de desfazer áreas de atelectasia e proporcionar uma distribuição mais homogênea do líquido de preservação.

Após o término da perfusão anterógrada, o coração é retirado pela secção da aorta ascendente, do tronco da artéria pulmonar no local de canulação, secção da veia cava superior abaixo do local de sua ligadura, secção da veia cava inferior e secção do átrio esquerdo. O secção do átrio esquerdo é talvez o ponto mais crucial da captação e também o mais sujeito a acidentes. Após a sua secção à esquerda, segue-se a sua secção à direita, que

deve ser realizada próximo ao septo interatrial. Idealmente, os cuffs venosos devem conter uma porção de músculo atrial em toda a sua circunferência. Com a exposição das veias pulmonares, realiza-se então a perfusão retrógrada com a mesma quantidade de solução de preservação, tomando o cuidado para dividi-la de maneira semelhante nos quatro ramos. Essa perfusão também é feita com o pulmão manualmente ventilado e tem o objetivo adicional de remover eventuais coágulos da circulação pulmonar.

Ao término da perfusão, os ligamentos pulmonares são seccionados e os pulmões são liberados do esôfago até a traquéia. Na sequência, o pericárdio posterior é incisado na linha média, seguido pela separação dos cuffs do átrio esquerdo e das artérias pulmonares, com o cuidado de preservar porções simétricas dessas estruturas. Os tecidos mediastinais são liberados dos pulmões e a artéria pulmonar esquerda é liberada da aorta no ligamento arterioso, com o cuidado de preservar uma porção desse junto à artéria pulmonar para sua posterior utilização como reparo anatômico no momento do implante. A traquéia é dissecada até a exposição de dois ou três anéis traqueais acima da carina, o tubo orotraqueal é tracionado e a traquéia clampeada com os pulmões semi-insuflados.

Em um estudo interessante, avaliou-se pontos-chave da captação e onde os erros por parte de cirurgiões em treinamento mais frequentemente ocorriam. Em 84% de 25 captações algum erro foi detectado. Entre eles, os mais frequentes foram a colocação da cânula da artéria pulmonar em local inapropriado, a colocação insuficiente de gelo na cavidade pleural e o início da perfusão pela artéria pulmonar em momento inadequado.⁽⁶⁵⁾

B. A Condução Anestésica do Receptor

Como é previsível, a indução anestésica tem um risco aumentado por se tratar de uma população com severa restrição funcional, que em outras circunstâncias contraindicaria o procedimento anestésico. Em geral, não se usa medicação pré-anestésica e a indução deve ser lenta e cautelosa para evitar colapso circulatório, especialmente em pacientes com *cor pulmonale* grave. Os relaxantes musculares são recomendáveis para facilitar a intubação e o início da ventilação mecânica (VM). A monitorização deve incluir a punção arterial (geralmente da artéria radial) e o cateterismo da artéria pulmonar, uma vez

que esses parâmetros precisarão estar disponíveis continuamente para a tomada de decisões cruciais.

Em pacientes com fisiopatologia obstrutiva, é crucial que se evite volumes inspiratórios muito grandes ou tempos expiratórios excessivamente curtos, situação que ocasionaria hiperinsuflação pulmonar, uma complicação que pode ser catastrófica se acompanhada de tamponamento cardíaco por compressão extrínseca do coração. Esta complicação deve ser suspeitada caso logo após o início da VM ocorra: hiperexpansão torácica, turgência venosa, cianose cervical, dessaturação, hipotensão arterial e bradicardia. A seqüência terapêutica envolve compressões torácicas enérgicas para esvaziamento pulmonar, reinício da VM com volumes pequenos e abertura do tórax o mais rápido possível. No transplante de pacientes enfisematosos, o anestesista deve conviver, sem angústia, com uma hipercapnia permissiva, que é menos danosa do que a hiperventilação.

Logo após a intubação com tubo duplo de Carlens, se procede à checagem das condições ventilatórias e hemodinâmicas. Com estes valores anotados, se instala a ventilação seletiva com o clampeamento do ramo do tubo correspondente ao pulmão que se vai transplantar. Na maioria das vezes não ocorrem modificações importantes com a ventilação seletiva.

Outro momento crítico corresponde ao clampeamento da artéria pulmonar. Algum aumento na pressão arterial pulmonar sempre ocorre, mas com repercussões variáveis, dependendo do nível da hipertensão pulmonar e da função cardíaca no pré-transplante. Este é o ponto em que se decide pela necessidade ou não de CEC. Se a pressão da artéria pulmonar duplicar ou exceder a 55 mmHg e, muito especialmente, se surgirem indícios de instabilidade hemodinâmica e respiratória como hipotensão, taquicardia, arritmias, e dessaturação, o clampe arterial deve ser retirado e instalado o óxido nítrico, que por seu efeito vasodilatador instantâneo pode determinar a queda da pressão na artéria pulmonar a níveis aceitáveis. Se, sob essas novas condições, a repetição do clampeamento determinar nova instabilidade, a instalação de CEC é inevitável.

Ao se completar o implante, o momento da reperfusão também exige alguns cuidados. Como o novo leito de perfusão pulmonar é subitamente ampliado com a retirada dos clampes, uma moderada hipotensão arterial sistêmica é esperada. Medidas preventivas como o uso de vasopressores e infusão de algum expansor plasmático imediatamente antes

da reperfusão pulmonar são importantes e dependem de uma boa interação entre a equipe cirúrgica e a equipe anestésica.

Rotineiramente, no final do transplante, o anestesista troca o tubo de Carlens por um tubo simples. Depois da troca do tubo traqueal realiza-se uma fibrobroncoscopia para revisão das anastomoses brônquicas e limpeza da via aérea.

C. A Utilização de Circulação Extracorpórea

Todo TxP é realizado com pronta disponibilidade de CEC. Sua eventual necessidade geralmente é definida logo após o clampeamento da artéria pulmonar.⁽³⁶⁾ Se após o clampeamento, a pressão pulmonar duplica, ou excede a 55 mmHg, e muito especialmente, se surgem indícios de instabilidade hemodinâmica e respiratória como hipotensão, taquicardia, arritmias e dessaturação, o clampe arterial é retirado e, se o uso de óxido nítrico não modifica este quadro, é preparada a CEC.

O uso de óxido nítrico é extremamente útil nessa situação, dispensando a CEC em muitos casos e permitindo operar com níveis mais adequados de pressão pulmonar, considerando-se que são poucos os pacientes que não respondem à essa terapêutica.⁽³²⁾

Quando inevitável, a CEC pode ser instalada por diferentes vias, dependendo do lado a ser transplantado: no transplante direito e no bilateral, as cânulas são colocadas diretamente no átrio direito e na aorta ascendente. No transplante esquerdo, as cânulas são inseridas através dos vasos femorais, sendo que a drenagem venosa se faz por meio de uma cânula longa e calibrosa que se estende até as proximidades do átrio direito.

D. A Técnica da Pneumectomia do Receptor (figuras 1 e 2)

Em pacientes submetidos a transplante unilateral, a via de acesso é a toracotomia póstero-lateral, enquanto que os transplantes bilaterais são realizados, com raras exceções, através de uma toracotomia ântero-lateral bilateral com secção tranversa do esterno, também conhecida como incisão de clamshell. O pulmão a ser transplantado é dissecado com o especial cuidado de se evitar a manipulação dos nervos frênico e vago. As aderências são desfeitas e realiza-se uma hemostasia cuidadosa. A primeira estrutura hilar a ser

dissecada é a artéria pulmonar, que é exposta numa extensão de cerca de 3 cm incluindo a emergência de seu primeiro ramo lobar. A artéria é clampeada e são observados os parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação para a definitiva decisão pelo eventual uso de CEC. A seguir, o pericárdio é aberto para facilitar a ampla exposição das veias pulmonares e do átrio esquerdo. A dissecação do brônquio principal do receptor deve restringir-se ao mínimo necessário para assegurar uma anastomose com boa visualização. Cauterizações repetidas, dissecações extensas ou a retirada de gânglios subcarinais determinam algum grau de desvascularização do brônquio do receptor e devem ser evitadas.

Usualmente, ao se completar a dissecação brônquica, já decorreram os 10 minutos de clampeamento da artéria pulmonar recomendáveis para aferir a necessidade de circulação extracorpórea. Quando esta se mostra indispensável, o clampe é retirado e a dissecação continua até o pulmão estar completamente liberado de todas as aderências e a hemostasia cuidadosamente assegurada, quando então a CEC é instalada para a complementação da pneumonectomia. Essa estratégia é fundamental para se evitar os riscos da anticoagulação requerida pela CEC.

Os vasos hilares são então seccionados após o clampeamento proximal da artéria pulmonar já na posição a ser adotada no momento do implante e as veias pulmonares são seccionadas após ligadura dupla com pontos transfixantes. Depois de amputado, o brônquio é mantido aberto, sem clampes.

Removido o pulmão, este é o momento ideal para uma hemostasia cuidadosa, uma vez que o campo operatório será reduzido demasiadamente após o implante do enxerto.

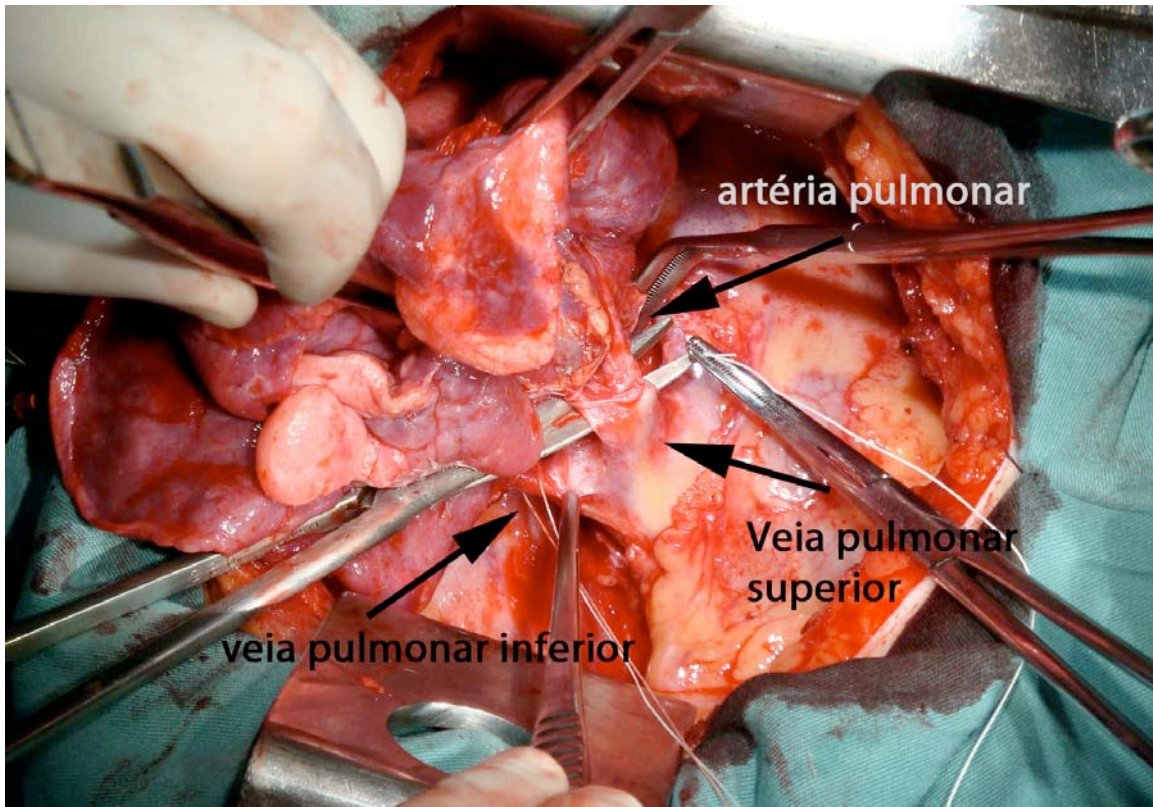


Figura 1. A ampla exposição do átrio esquerdo na pneumonectomia direita do receptor.

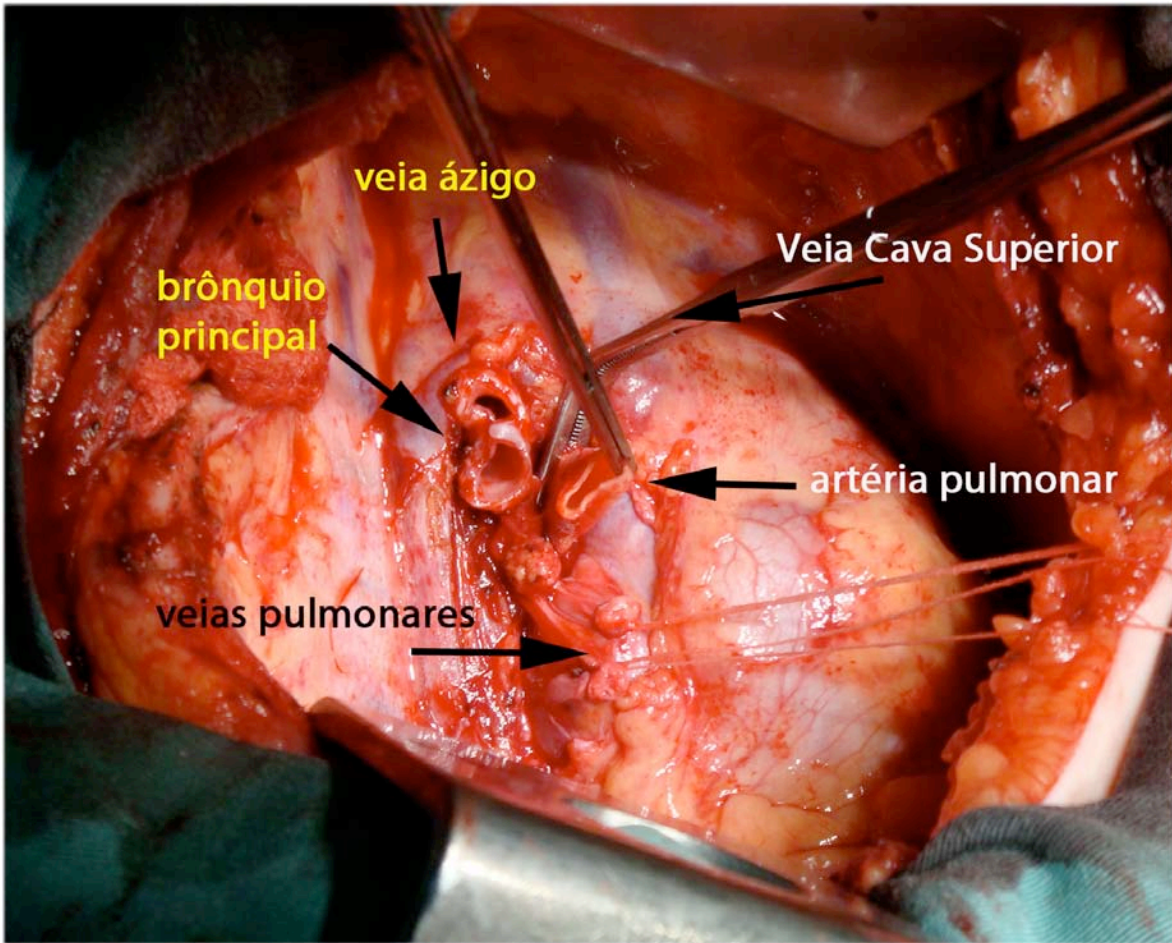


Figura 2. O campo operatório após a pneumonectomia direita do receptor.

E. A Técnica do Implante no Transplante Unilateral (figuras 3-6)

O pulmão do doador é dissecado do bloco cardiopulmonar numa bacia contendo soro fisiológico gelado. A dissecação hilar é feita com a traquéia clampeada para manter a insuflação pulmonar. A seguir o brônquio é seccionado, aspirado com um aspirador específico e o pulmão é levado para a cavidade pleural e colocado na goteira costovertebral, preferencialmente envolto por compressas geladas.

O implante se inicia pela anastomose brônquica, o que garante um suporte para o enxerto que facilita as anastomoses vasculares. A amputação do brônquio do doador é feita a um anel da carena interlobar, para que a porção isquêmica do brônquio, que por algum tempo dependerá exclusivamente da circulação pulmonar retrógrada, seja a menor possível.

A anastomose é iniciada pela sutura contínua das paredes membranosas, com fio de polidioxanona 4-0. Completada a sutura da membranososa, as extremidades do fio são tracionadas para a aproximação das bordas. Na maioria das vezes, a desproporção entre o brônquio normal do doador e o brônquio do receptor pode ser corrigida através de pontos simples ou em figura de 8 na porção cartilaginosa. Quando essa situação não é possível, realiza-se a anastomose por telescopagem, obtida pela passagem dos pontos em figura de 8 através do primeiro anel de cartilagem do brônquio do receptor junto da borda do brônquio do doador.

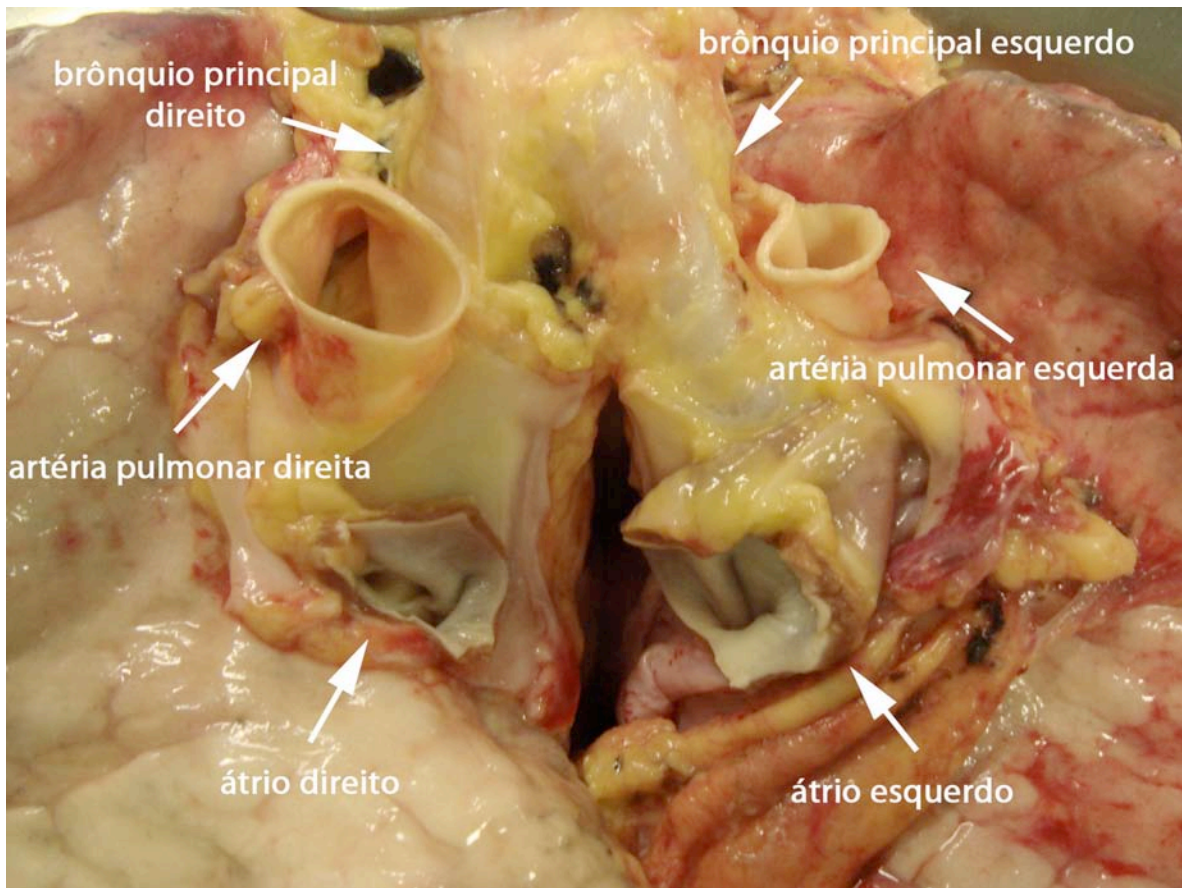


Figura 3. O preparo do pulmão do doador.

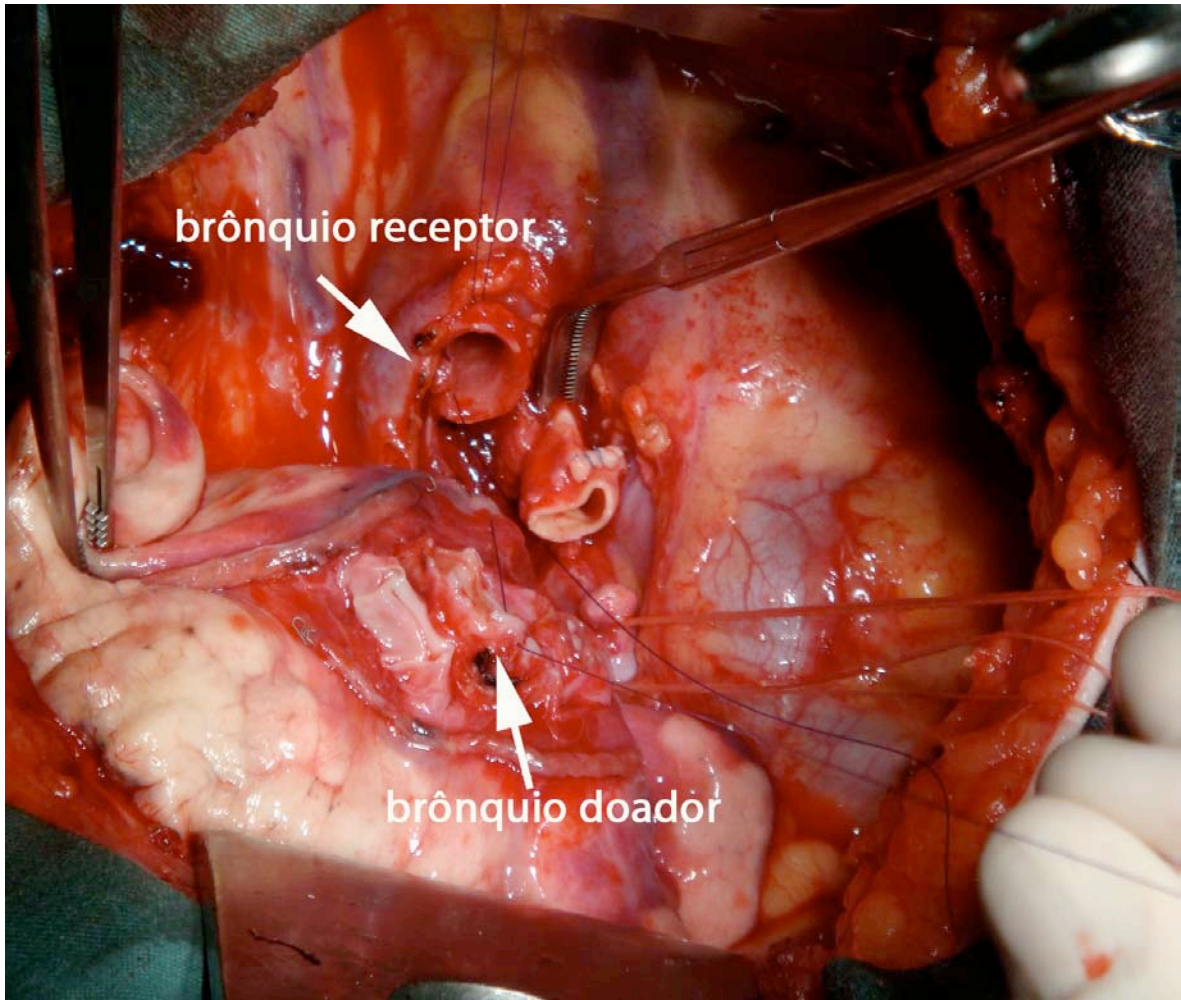


Figura 4. O início do implante pela anastomose brônquica.

Depois de completada a anastomose brônquica, o pulmão é imerso em soro fisiológico e insuflado visando testar a hermeticidade da linha de sutura. A proteção da anastomose brônquica pode ser feita com a cobertura pelos tecidos peribrônquicos redundantes ou pelo retalho de pericárdio intencionalmente removido com o pulmão do doador.

A seguir, procede-se a anastomose arterial feita com sutura contínua com fios de polipropileno 5-0. Dois cuidados são importantes na anastomose arterial: 1) a orientação perfeita do vaso para que a artéria não fique torcida, determinando um fluxo turbulento. Nesse sentido, dois reparados anatômicos são úteis: a nodosidade na parede da artéria pulmonar demarcadora da posição do ligamento arterioso à esquerda, e a emergência do tronco de Boyden, à direita; 2) os cotos arteriais do doador e receptor devem ser encurtados com o objetivo de evitar a angulação da artéria pulmonar, situação que implicaria em hipoperfusão do pulmão transplantado.

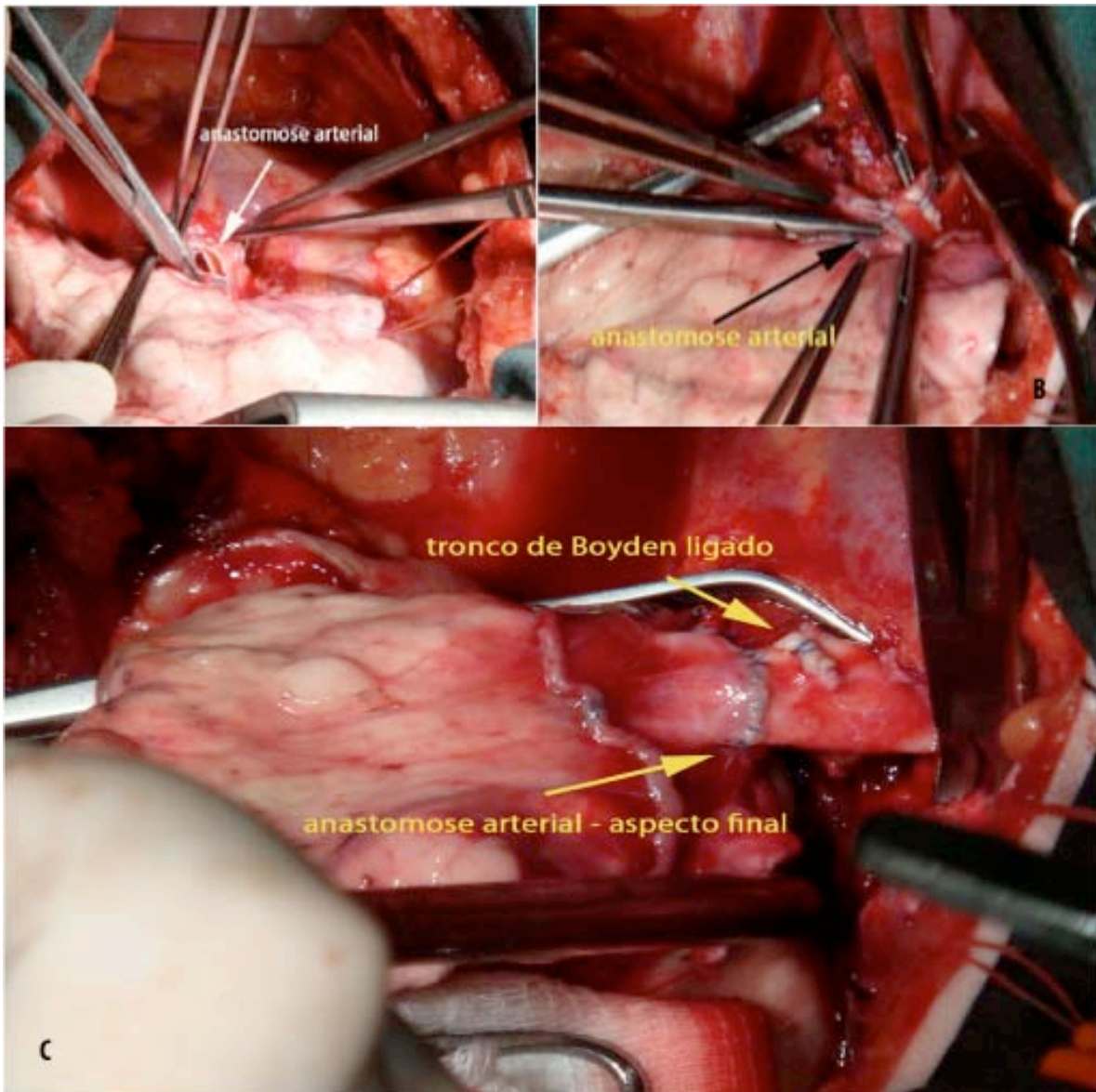


Figura 5. Anastomose arterial. (A) início pelos pontos cardinais nas duas bordas, superior e inferior. (B) término da sutura da porção anterior da anastomose. (C) aspecto final.

Na seqüência, os fios da ligadura das veias são tracionados e um clampe é colocado no cone do átrio esquerdo. As ligaduras venosas são seccionadas, assim como a ponte de tecido entre elas, criando-se uma única boca ampla para a anastomose atrial. A sutura contínua é iniciada pela parede posterior, utilizando-se fios de polipropileno 4-0.

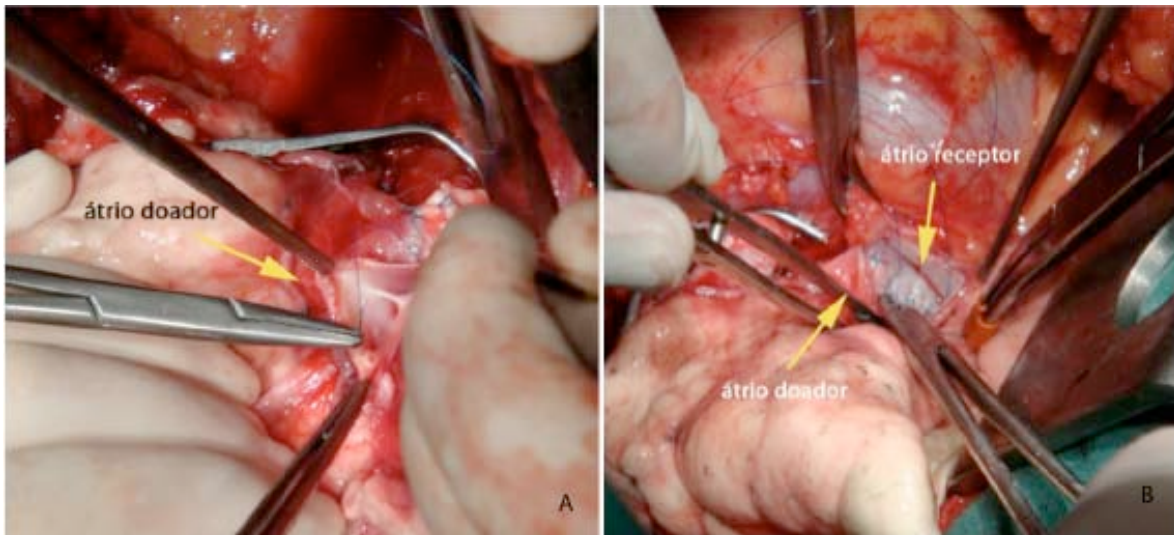


Figura 6. Anastomose atrial. (A) preparo do átrio do doador com o cuidado da preservação circunferencial do músculo cardíaco. (B) confecção da porção posterior da anastomose com sutura contínua com fio de polipropileno.

Ao término das anastomoses, instala-se a ventilação do pulmão transplantado e, quando completamente expandido, inicia-se a perfusão pela abertura lenta e gradual do clampe arterial. Durante alguns segundos, o clampe venoso é mantido fechado e os dois últimos pontos do átrio não são apertados para que o ar e o líquido de perfusão residual contidos na rede vascular tenham um ponto de vazão. Depois de extravasado 50-100 ml de sangue, o clampe venoso é aberto e a tração do fio de sutura contínua da parede anterior do átrio determina o fechamento da anastomose venosa.

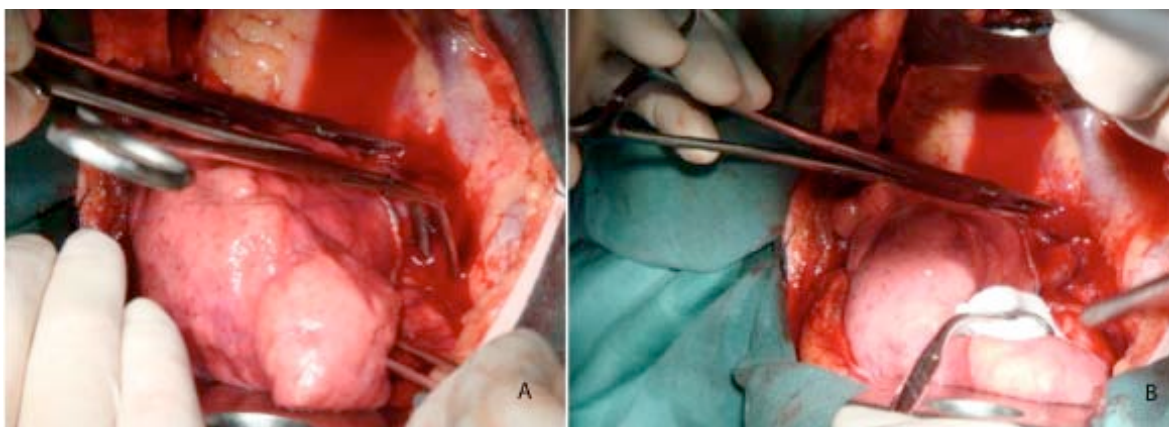


Figura 7. A reperusão do pulmão. Liberação lenta e gradual do clampe arterial.

Completado o implante pulmonar, a condução anestésica é facilitada pela queda abrupta dos níveis de pressão na artéria pulmonar e pela obtenção de níveis de saturação normais com ofertas baixas de oxigênio.

A drenagem pleural é dupla com tubos calibrosos (36-38 Fr). A técnica de fechamento exige alguns cuidados especiais: o uso crônico de corticóide torna muito mais freqüentes as deiscências de parede nos pacientes transplantados. O fechamento costal é feito com 6-8 fios inabsorvíveis grossos.

F. Peculiaridades Técnicas do Transplante Bilateral

Após inúmeros insucessos com a anastomose traqueal para o transplante bilateral, Noiclerc propôs, em 1989, a anastomose de cada brônquio separadamente via esternotomia mediana.⁽⁵⁸⁾ Em 1990, o grupo de Saint Louis propôs o transplante bilateral seqüencial

através de uma incisão de clamshell.⁽⁵⁶⁾ Nessa alternativa, todos os tempos do transplante unilateral são repetidos em cada lado.

2.2. Complicações do Transplante Pulmonar

2.2.1. Disfunção Primária do Enxerto

Apesar dos avanços em preservação do enxerto, técnica operatória e cuidados intensivos no pós-operatório imediato, a DPE ainda é uma complicação frequente e com importante repercussão na mortalidade. De acordo com o consenso da ISHLT, a DPE pode ocorrer até as 72 horas do pós-transplante e é dividida em 3 graus, conforme a tabela abaixo:

Tabela 3. Escala de Disfunção Primária do Enxerto segundo critérios da ISHLT.

Grade	Pao_2/Fio_2	Radiographic infiltrates consistent with pulmonary edema
0	>300	Absent
1	>300	Present
2	200–300	Present
3	<200	Present

Além de atingir os requisitos acima, é fundamental que outras causas de insuficiência respiratória e alteração radiológica no enxerto sejam excluídas. As causas mais frequentes são: infecção, pneumonite por aspiração, complicações vasculares como estenose da veia pulmonar, rejeição hiperaguda, disfunção cardíaca por sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sobrecarga de volume (figura 8).

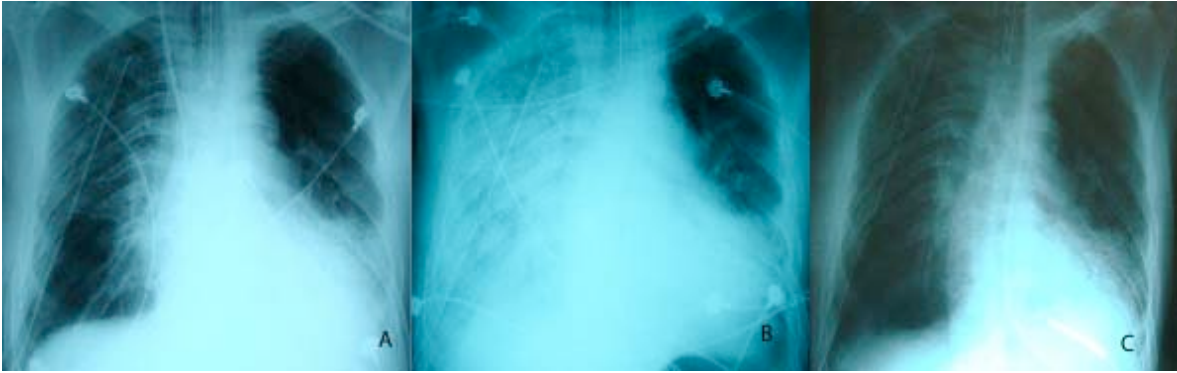


Figura 8. Paciente com sarcoidose submetido a transplante unilateral direito. (A) radiograma do pós-transplante imediato. (B) após 18 horas do procedimento, piora marcada e radiograma evidenciando opacidade do pulmão direito, por sobrecarga hídrica. (C) terceiro pós-transplante após correção com diuréticos.

Conforme um recente estudo focado em complicações pós-transplante, ela ocorre em aproximadamente 81% dos pacientes. O grau severo ocorre em 20 a 25% dos pacientes e confere uma pior evolução, com mortalidade em 30 dias de 42,1%.^(18, 47) Clinicamente, ela se manifesta como infiltrado intersticial pulmonar com baixos índices de oxigenação associado a aumento da resistência vascular pulmonar e redução da complacência pulmonar. A patologia mostra injúria alveolar na forma de dano alveolar difuso. A fisiopatologia da DPE é dividida em duas fases: a primeira fase ocorre nos 30 minutos que seguem a reperfusão e é caracterizada pela liberação de radicais livres e citocinas inflamatórias de macrófagos do doador; já a segunda fase ocorre dentro de 2 a 4 horas pós-reperfusão e é caracterizada pelo recrutamento de neutrófilos, com dano induzido pela liberação de radicais livres, pela liberação de elastase com dano arquitetural alveolar e finalmente pela obstrução do fluxo sanguíneo nos capilares pulmonares.^(11, 42)

A ocorrência de DPE está associada a uma pior evolução, com maior tempo em VM, maior tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e de permanência hospitalar. Estratégias de prevenção da DPE já foram extensamente estudadas e a maioria delas se refere a cuidados com o pulmão doador durante e logo após a sua captação. A utilização de solução de preservação do tipo extra-celular, com baixa concentração de potássio como o Perfadex, mostrou uma redução na incidência de DPE quando comparada com a solução intra-celular (com alta concentração de potássio) tipo Euro-Collins.^(29, 53, 68) Outras recomendações dizem respeito a cuidados com a VM no momento da retirada do pulmão do doador e o seu transporte em leve insuflação⁽²⁶⁾, ao uso da perfusão retrógrada

com o intuito de remover trombos da circulação pulmonar e prover uma distribuição mais uniforme da solução de preservação.^(40, 66, 67) Outra constatação, porém durante o implante, foi o cuidado com a pressão de reperfusão do enxerto, sugerindo que a abertura lenta e gradual do clampe da artéria pulmonar seja um fator protetor contra a DPE.⁽⁶⁰⁾ No âmbito do pós-operatório, o emprego de uma VM com parâmetros protetores também parece estar associado a uma menor incidência de disfunção.

O tratamento da DPE é suportivo e engloba o uso de VM, drogas vasoativas e cuidado estrito com a sobrecarga volêmica. Naqueles casos de disfunção primária grave pode haver a necessidade do uso de membrana de oxigenação extracorpórea. Quando instituída precocemente, essa estratégia está associada a sobrevidas em torno de 40% a 54% em 1 ano.^(6, 70)

2.2.2. Infecção

O paciente transplantado de pulmão apresenta inúmeros fatores predisponentes para complicações infecciosas. Entre eles: a contaminação a qual o pulmão do doador está sujeito durante a sua permanência em UTI; o fato do pulmão ser mantido em isquemia e sem circulação linfática e atividade mucociliar; a dor do pós-operatório imediato; o dano causado pela DPE; o uso de medicações imunossupressoras.⁽¹²⁾ Além da sua considerável incidência, as infecções no pós-transplante representam uma importante fonte de morbidade e mortalidade. Como medida preventiva, a antibioticoprofilaxia deve ser de ampla cobertura tanto para gemes gram-negativos quanto gram-positivos, sendo que um esquema sugerido associa vancomicina e piperacilina/tazobactam. No caso de pacientes com colonização da via aérea constatada na avaliação pré-transplante, deve-se guiar a escolha do antibiótico por esses dados. Na prática clínica, a profilaxia é mantida até o sétimo dia pós-transplante, devendo ser modificada ou suspensa com base em dados de cultura e parâmetros clínicos do receptor. A profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* e *Toxoplasma gondi* deve ser instituída no pós-transplante com sulfametoxazol-trimetoprima 3 vezes por semana. A profilaxia para infecções fúngicas pode ser empregada rotineiramente ou de acordo com a existência de fatores de risco. As medicações mais utilizadas são a anfotericina inalatória, o voriconazol e o itraconazol.⁽³⁷⁾ No caso de infecções da corrente

sanguínea, constatou-se que sua incidência é alta (25% de 176 pacientes) e que ela representa um preditor independente de mortalidade pós-TxP.⁽⁵⁴⁾

O patógeno que merece destaque é a *Pseudomonas aeruginosa*. Esse gram-negativo aeróbio é frequentemente encontrado na forma de colonização pré-transplante, especialmente em receptores com fibrose cística (FC). Em estudo de Bonvillain e cols, o isolamento desse patógeno no pós-transplante de pacientes com FC foi significativamente maior do que aqueles sem FC (60.3% vs 38.2%, respectivamente).⁽⁷⁾ Em um estudo multicêntrico prospectivo, a *Pseudomonas sp.* foi a agente etiológico mais frequentemente isolado em infecções pulmonares pós-transplante, com 24,6% de casos.⁽¹⁾

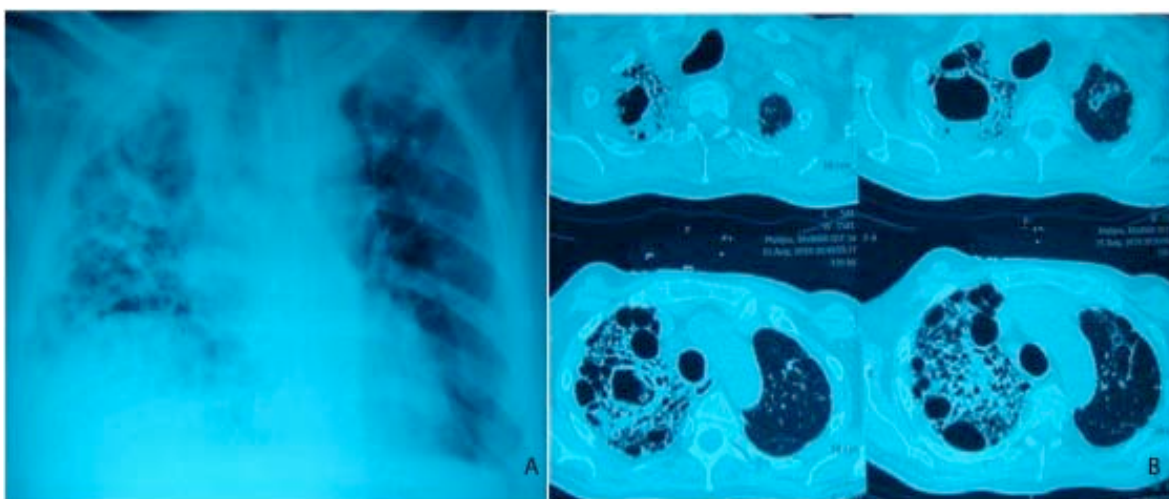


Figura 9. Paciente com fibrose intersticial submetido a transplante unilateral esquerdo evoluindo com febrícula, inapetência e perda de peso. (A) radiograma mostrando lesão escavada no lobo superior do pulmão nativo. (B) tomografia computadorizada de tórax confirmando a presença da lesão. Lavado broncoalveolar com identificação de *Aspergillus sp.*

2.2.3. Insuficiência Renal

A insuficiência renal é uma das principais complicações do TxP, com incidência de 25,5% em 1 ano e 37,8% em 5 anos.⁽⁶⁹⁾ De acordo com estudo de Ishani e colaboradores, com 219 pacientes, a ocorrência de alguma perda de função renal no pós-transplante incide em 91% dos pacientes.⁽³⁸⁾ Segundo o estudo de Rocha e colaboradores, com análise de 296 pacientes, a incidência de insuficiência renal aguda foi de 56%, a maioria deles sem a necessidade de diálise.⁽⁶³⁾ A insuficiência renal aguda ainda foi associada a maior período de VM, maior período de permanência hospitalar e aumento da mortalidade precoce.

2.2.4. Rejeição Aguda

O pulmão se destaca como o órgão sólido com os maiores índices de RA. No primeiro ano pós-transplante, até 55% dos pacientes apresenta algum episódio de RA.⁽⁴⁵⁾ Acredita-se que, no caso do TxP, a resposta imune seja potencializada pela lesão aguda causada pela reperfusão e pelo estímulo causado por agentes infecciosos. A via celular de rejeição envolve o reconhecimento de antígenos do doador por linfócitos T, que por sua vez recrutam e ativam mais linfócitos T, os quais atuam sobre o enxerto causando destruição tecidual.

A apresentação clínica da RA varia em um amplo espectro que vai desde o paciente assintomático, passando por sintomas como febre, tosse, dispnéia e hipóxia, até a apresentação na forma de insuficiência respiratória aguda.⁽²⁵⁾ Radiologicamente, se manifesta mais frequentemente como opacidades em vidro-fosco, espessamento septal, redução volumétrica e derrame pleural.

O diagnóstico é firmado pelo estudo histopatológico, mais frequentemente de amostras obtidas por biópsia transbrônquica. Essas biópsias são obtidas rotineiramente no protocolo de seguimento pós-transplante, com 7 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses e, então, com frequência anual. Critérios diagnósticos incluem infiltrado perivascular monomorfonuclear, infiltrado localizado no interstício e nos espaços alveolares, e inflamação da via aérea distal.⁽⁴⁵⁾

A repercussão clínica da RA é muito marcante no curso de pacientes transplantados de pulmão: não somente a sua incidência mas também o número de episódios e o seu grau de severidade estão relacionados ao desenvolvimento de rejeição crônica. O tratamento inicial consiste em pulsoterapia com metilprednisolona e tem excelentes resultados. Outras alternativas consistem na troca do imunossupressor inibidor da calcineurina (ciclosporina por tacrolimus) e o uso de globulina anti-timocítica.

Recentemente, o estudo de casos refratários tem implicado o papel da rejeição mediada pela via humoral. Nesse âmbito, nosso grupo mostrou estudos inéditos e bem sucedidos com o uso de bortezomib para o tratamento de RA refratária e mediada por mecanismo humoral.^(50, 51)

2.2.5. Complicações Abdominais

Recentes estudos mostraram que complicações abdominais são mais frequentes do que se supunha. Na análise retrospectiva de Miller e colaboradores de 229 pacientes, dos 47 pacientes que necessitaram avaliação por sintomas abdominais, quase metade (22 pacientes) foi submetida a algum procedimento cirúrgico abdominal.⁽⁴⁹⁾ A mortalidade nesse grupo de pacientes foi maior do que naqueles sem complicação abdominal (sobrevivida em 5 anos de 34% vs 62%). As complicações mais frequentes foram obstrução de delgado, obstrução de cólon e úlcera péptica perfurada.

Dos 1012 pacientes submetidos a transplante de órgão intra-torácico analisados por Goldberg e colaboradores, 6% necessitaram avaliação por complicação colorretal.⁽³⁰⁾ Desses, 37% foram submetidos a procedimento cirúrgico e a mortalidade associada foi de 7%.



Figura 10. Tomografia computadorizada de paciente com pseudo-obstrução intestinal pós-transplante de pulmão. As setas amostram pneumatose intestinal na porção caudal do cólon ascendente e o ceco.

2.2.6. Hiperinsuflação do Pulmão Nativo

A hiperinsuflação do pulmão nativo é uma complicação peculiar ao transplante unilateral por doença de fisiopatologia obstrutiva, mais frequentemente transplantes unilaterais esquerdos por DPOC. É caracterizada pela instabilidade respiratória ou hemodinâmica, com desvio contra-lateral do mediastino e retificação ipsilateral do diafragma.

No estudo de Angles e colaboradores, a incidência de hiperinsuflação do pulmão nativo foi de 64%, com aumento significativo do tempo de permanência em UTI.⁽⁴⁾ Apesar da mortalidade operatória ter sido maior no grupo com hiperinsuflação (67% vs 20%), essa diferença não alcançou significância estatística.

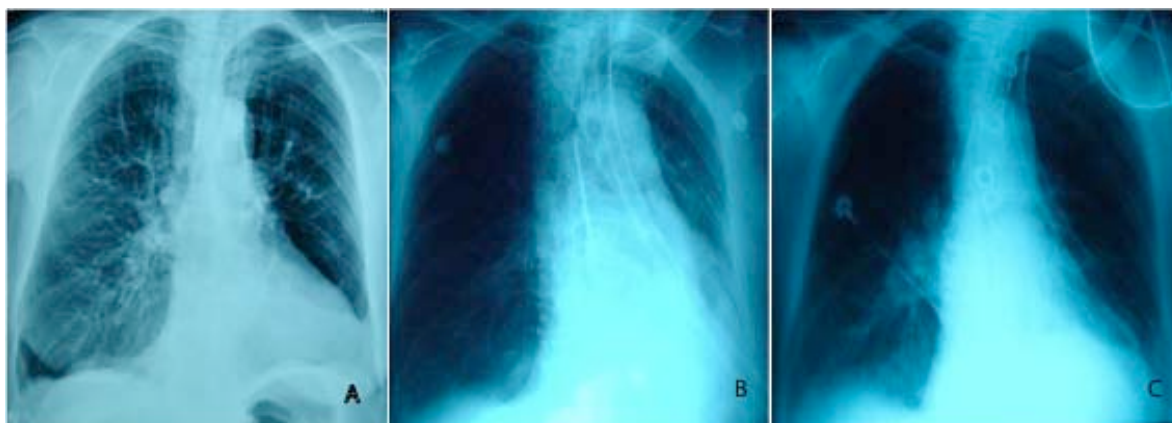


Figura 11. Paciente com enfisema submetida a transplante unilateral esquerdo. (A) radiograma pré-transplante. (B) radiograma pós-transplante com hiperinsuflação do pulmão nativo e desvio do mediastino para o lado transplantado. (C) correção da hiperinsuflação pós-ventilação bi-pulmonar com tubo de Carlens.

2.2.7. Complicações Cardíacas

Apesar de o cateterismo coronariano ser um exame de rotina na avaliação pré-transplante de pacientes acima dos 45, contra-indicando o transplante em pacientes com achado de lesão isquêmica grave, complicações cardíacas são frequentes no pós-TxP. No estudo de 210 pacientes do Barnes-Jewish Hospital, obstrução coronariana leve (<30%) ou moderada (31-50%) foi encontrada em 33 pacientes. Infarto agudo do miocárdio ocorreu em 12 pacientes, mas não foi encontrada diferença na incidência dessa complicação entre

pacientes com ou sem cardiopatia isquêmica pré-transplante.⁽¹⁴⁾ Esse dado também não esteve relacionado a maior mortalidade por causa cardiológica, reforçando o fato de que cardiopatia isquêmica leve ou moderada não devem ser consideradas critérios de contra-indicação absoluta ao TxP.

2.2.8. Reoperação

A necessidade de reoperações no pós-transplante imediato foi estudada por González e colaboradores. Numa análise de 224 transplantes realizados, 16 foram submetidos a reintervenção cirúrgica.⁽³¹⁾ A principal causa de reintervenção foi sangramento. Entretanto, pacientes do grupo submetido a reintervenção não apresentaram maior mortalidade peri-operatória.

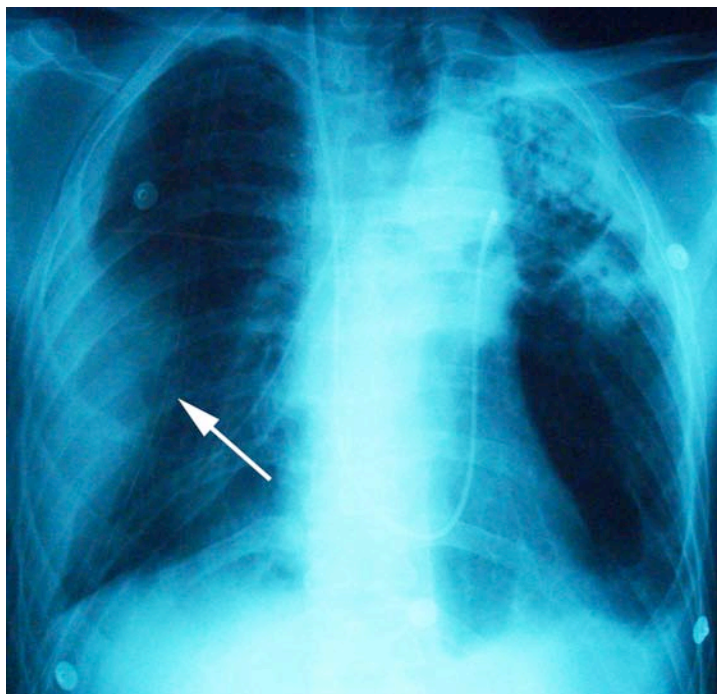


Figura 12. Radiograma de 6 horas pós-transplante unilateral direito de paciente com pneumoconiose. Seta mostra coágulo pleural retido, momento em que foi indicada reintervenção.

2.3. Os dados da International Society for Heart and Lung Transplantation

A ISHLT publica anualmente relatórios quanto a atividade relativa ao TxP no mundo todo, seus resultados e fatores de risco implicados em pior prognóstico.

No relatório de 2007, para transplantes realizados entre janeiro de 1994 e junho de 2005, a sobrevida em 1 ano foi de 78%.⁽⁶⁹⁾

No relatório de 2010, para transplantes realizados entre janeiro de 1994 e junho de 2008, a sobrevida em 1 ano foi de 79%.⁽¹⁷⁾ Os fatores de risco para mortalidade em 1 ano são mostrados na tabela abaixo.

Tabela 4. Fatores Prognósticos para TxP de acordo com o relatório anual de 2010 da ISHLT.

Category	Risk factor	No.	RR	95% CI	p-value
Diagnosis ^a	IPAH	406	2.19	1.63–2.95	<0.0001
	Pulmonary fibrosis (not IPF)	149	1.75	1.23–2.49	<0.0018
	Retransplant	424	2.01	1.62–2.49	<0.0001
	Sarcoidosis, double	264	1.78	1.34–2.37	<0.0001
	AATD emphysema, single	356	1.77	1.40–2.22	<0.0001
	AATD emphysema, double	448	1.47	1.15–1.88	0.0022
	IPF, double	1,219	1.47	1.20–1.80	<0.0002
	IPF, single	1,890	1.35	1.13–1.62	<0.0011
	Cystic fibrosis	1,783	1.32	1.04–1.66	0.0197
	COPD/emphysema, double	1,765	1.19	1.02–1.39	0.0250
	Other diagnoses ^b	724	1.82	1.50–2.20	<0.0001
Donor Recipient	History of diabetes mellitus	479	1.45	1.20–1.75	<0.0001
	Use of IV inotropes	54	1.73	1.18–2.54	0.0051
	Use of mechanical ventilation	390	1.54	1.26–1.88	<0.0001
	Hospitalized (including ICU)	1,316	1.65	1.44–1.88	<0.0001
	Long-term corticosteroid use	6,170	1.11	1.02–1.21	0.013
Transplant	Dialysis	49	1.81	1.16–2.85	0.0097
	Transplant year				
	1996/1997 vs 2007/2008	1,546	1.86	1.59–2.18	<0.0001
	1998/1999 vs 2007/2008	1,589	1.82	1.56–2.13	<0.0001
	2000/2001 vs 2007/2008	1,862	1.56	1.33–1.81	<0.0001
	2002/2003 vs 2007/2008	2,053	1.17	1.00–1.37	0.0468
Donor CMV+/recipient CMV–	2,643	1.21	1.10–1.33	<0.0001	

AATD, α -1 antitrypsin deficiency; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IV, intravenous; RR, relative risk.

^aDiagnoses are relative to COPD single-lung transplants.

^bOther diagnoses: All diagnoses other than COPD, primary pulmonary hypertension, IPF, cystic fibrosis, AATD emphysema, bronchiectasis, and lymphangioleiomyomatosis.

3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant*. 2007;7(8):1989-96.
2. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1025-30.
3. Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(9):1026-33.
4. Angles R, Tenorio L, Roman A, Soler J, Rochera M, de Latorre FJ. Lung transplantation for emphysema. Lung hyperinflation: incidence and outcome. *Transpl Int*. 2005;17(12):810-4.
5. Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K, Manchester JK, Lowry OH, Cooper JD, et al. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(3):655-61.
6. Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zaldonis D, Crespo MM, Pilewski JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):854-60.
7. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(9):890-7.
8. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology*. 1977;32(6):1017-25.
9. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax*. 2008;63(8):732-7.
10. Carrel A. Transplantation in Mass of the Kidneys. *J Exp Med*. 1908;10(1):98-140.

11. Carter YM, Gelman AE, Kreisel D. Pathogenesis, management, and consequences of primary graft dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;20(2):165-72.
12. Chaparro C, Kesten S. Infections in lung transplant recipients. *Clin Chest Med.* 1997;18(2):339-51.
13. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Kraiden M, Chan C, Winton T, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):43-8.
14. Choong CK, Meyers BF, Guthrie TJ, Trulock EP, Patterson GA, Moazami N. Does the presence of preoperative mild or moderate coronary artery disease affect the outcomes of lung transplantation? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):1038-42.
15. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1031-49.
16. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(9):957-69.
17. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1104-18.
18. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1312-6.
19. Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR, Wells WJ, Starnes VA. Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(6):1423-7; discussion 8.
20. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TR, Ginsberg RJ, Goldberg M, et al. Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93(2):173-81.

21. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1319-25.
22. Dark JH, Patterson GA, Al-Jilaihawi AN, Hsu H, Egan T, Cooper JD. Experimental en bloc double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1986;42(4):394-8.
23. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(5):913-9.
24. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, Nicholson A, Parry G, Tocewicz K, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia* complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(12):1395-404.
25. De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart Lung*. 2004;33(6):372-80.
26. DeCampos KN, Keshavjee S, Liu M, Slutsky AS. Optimal inflation volume for hypothermic preservation of rat lungs. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17(6):599-607.
27. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(1):139-43.
28. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(3):249-54.
29. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, Waddell TK, Sekine Y, Hutcheon M, et al. Low-potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):594-6.
30. Goldberg HJ, Hertz MI, Ricciardi R, Madoff RD, Baxter NN, Bullard KM. Colon and rectal complications after heart and lung transplantation. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):55-61.
31. Gonzalez D, Paradela M, Parente I, De la Torre MM, Fernandez R, Delgado M, et al. Reoperation in the postoperative period of lung transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2221-2.

32. Haddad E, Lawson SM, Johns RA, Rich GF. Use of inhaled nitric oxide perioperatively and in intensive care patients. *Anesthesiology*. 2000;92(6):1821-5.
33. Hardin CA, Kittle CF. Experiences with transplantation of the lung. *Science*. 1954;119(3081):97-8.
34. Hardin CA, Kittle CF, Schafer PW. Preliminary observations on homologous lung transplants in dogs. *Surg Forum*. 1953(38th Congress):374-9.
35. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr., Walker GR, Jr. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA*. 1963;186:1065-74.
36. Hirt SW, Haverich A, Wahlers T, Schafers HJ, Alken A, Borst HG. Predictive criteria for the need of extracorporeal circulation in single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(4):676-80.
37. Hosseini-Moghaddam SM, Husain S. Fungi and molds following lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):222-33.
38. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney Int*. 2002;61(6):2228-34.
39. Kawut SM, Reventovich A, Wilt JS, Anzeck R, Lederer DJ, O'Shea MK, et al. Outcomes of extended donor lung recipients after lung transplantation. *Transplantation*. 2005;79(3):310-6.
40. Kofidis T, Struber M, Warnecke G, Sommer S, Leyh RG, Balsam LB, et al. Antegrade versus retrograde perfusion of the donor lung: impact on the early reperfusion phase. *Transpl Int*. 2003;16(11):801-5.
41. Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):20-7.
42. Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):161-71.
43. Lee R, Meyers BF, Sundt TM, Trulock EP, Patterson GA. Concomitant coronary artery revascularization to allow successful lung transplantation in selected patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(6):1250-1.

44. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(3):288-96.
45. Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):179-88.
46. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(3):765-73 e1.
47. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1421-9.
48. Meyers BF, Sundaresan RS, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(2):358-64.
49. Miller CB, Malaisrie SC, Patel J, Garrity E, Vigneswaran WT, Gamelli RL. Intraabdominal complications after lung transplantation. *J Am Coll Surg*. 2006;203(5):653-60.
50. Neumann J, Schio S, Tarrasconi H, Bortolotto A, Costa C, Machuca T, et al. Bortezomib in lung transplantation: a promising start. *Clin Transpl*. 2009:421-4.
51. Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A, Machuca T, Canabarro R, Sporleder H, et al. Acute humoral rejection in a lung recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation*. 2010;89(1):125-6.
52. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.

53. Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, Levvey BJ, Williams TJ, Snell GI. Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1842-8.
54. Palmer SM, Alexander BD, Sanders LL, Edwards LJ, Reller LB, Davis RD, et al. Significance of blood stream infection after lung transplantation: analysis in 176 consecutive patients. *Transplantation.* 2000;69(11):2360-6.
55. Park SJ, Nguyen DQ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM, 3rd. Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(3):304-9.
56. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(5):785-91.
57. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(6):626-33.
58. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(1):14-20; discussion -1.
59. Penn I. Kidney transplantation in patients previously treated for renal carcinomas. *Transpl Int.* 1993;6(6):350.
60. Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, Edwards V, Cutz E, Slutsky AS, et al. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):932-42.
61. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(3):421-7; discussion, 7-8.
62. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306(10):557-64.

63. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1469-76.
64. Shah AS, Nwakanma L, Simpkins C, Williams J, Chang DC, Conte JV. Pretransplant panel reactive antibodies in human lung transplantation: an analysis of over 10,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(6):1919-24.
65. Shigemura N, Bhama J, Nguyen D, Thacker J, Bermudez C, Toyoda Y. Pitfalls in donor lung procurements: how should the procedure be taught to transplant trainees? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):486-90.
66. Struber M, Fischer S, Niedermeyer J, Warnecke G, Gohrbandt B, Gorler A, et al. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(6):1620-5.
67. Struber M, Hohlfeld JM, Kofidis T, Warnecke G, Niedermeyer J, Sommer SP, et al. Surfactant function in lung transplantation after 24 hours of ischemia: advantage of retrograde flush perfusion for preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(1):98-103.
68. Struber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Kunsebeck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(2):190-4.
69. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(8):782-95.
70. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(4):331-8.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Prognostic Factors in Lung Transplantation: The Santa Casa de Porto Alegre Experience

Tiago Noguchi Machuca MD^{1,2,3*}, Sadi Marcelo Schio MD², Spencer Marcantônio Camargo MD, MSc^{1,2}, Vivalde Lobato¹, MD, Clarice Daniele Oliveira Costa MD², José Carlos Felicetti MD, MSc^{1,2}, José Silva Moreira MD, PhD^{3,4}, José Jesus Camargo MD, MSc^{1,2}

1. Thoracic Surgery Service, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
2. Lung Transplantation Unit, Hospital Dom Vicente Scherer, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
3. Postgraduate Program in Pulmonary Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
4. Pulmonology Service, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Original article

Key words: transplantation, lung; complications surgery

Corresponding Author: Tiago Noguchi Machuca, R. São Francisco da Califórnia, 222, apartment 304, Higienópolis, Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brazil. ZIP 90550080, phone 55-51-31248309, fax 55-51-32148316, machuca36@hotmail.com

Abstract

Background: Lung transplantation has been established as current therapy for selected patients with end-stage lung disease. Different prognostic factors have been reported by transplant centers. The objective of the present study is to report our recent results with lung transplantation and to search for prognostic factors.

Methods: We performed a retrospective analysis of 130 patients who underwent lung transplantation at our institution from January 2004 to July 2009. Donor, recipient, intra and postoperative variables were collected.

Results: The mean age was 53.14 years (from eight to 72) and 80 (61.5%) were male. The main causes of end-stage respiratory disease were pulmonary fibrosis 53 (40.7%) and chronic obstructive pulmonary disease 52 (40%). The actuarial 1-year survival was 67.7%. Variables correlated with survival were: age ($p=0.004$), distance in the six-minute walk test ($p=0.007$), coronary heart disease ($p=0.001$), cardiopulmonary bypass ($p=0.02$), intraoperative transfusion of red blood cells ($p=0.016$), increasing central venous pressure at 12 and 24 postoperative hours ($p=0.02$ and $p=0.001$, respectively), increasing pulmonary capillary wedge pressure at 24 hours ($p=0.01$); length of intubation ($p<0.01$, cut off at 36 hours through a ROC curve), reintubation ($p=0.001$), length of ICU stay ($p<0.001$), abdominal complication ($p=0.003$), acute renal failure requiring dialysis ($p<0.001$), native lung hyperinflation ($p=0.02$) and acute rejection in the first month ($p=0.03$). In multivariate analysis, only dialysis ($p=0.004$, HR 2.68), length of intubation ($p=0.004$, HR 1.002 for each hour) and reintubation ($p=0.003$, HR 2.88) proved to be independent predictors.

Conclusion: Analysis of variables in our cohort highlighted dialysis, longer mechanical ventilation requirement (> 36hours) and reintubation as independent prognostic factors in lung transplantation.

INTRODUCTION

Since the 1980s, considerable advances placed clinical lung transplantation (LT) into the mainstay of therapy for refractory end-stage pulmonary diseases. The results obtained helped to establish lung transplant programs throughout the world, mainly in North America and Europe. However, experienced centers in Latin America are very scarce and results are widely underreported.

Despite the improved outcomes, morbidity and mortality are still considerable. A number of prognostic factors for LT have been suggested; nevertheless they vary greatly among different studies. The aim of our study is to evaluate our results and to identify predictors of mortality among a number of potential variables.

PATIENTS AND METHODS

In Latin America, the first LT was performed in May 1989 at Santa Casa de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. From that time other centers started their programs, but we remained as the most active one in our country, with 318 transplantations performed up to July 2009. From the Brazilian experience, this represents 69%% of all procedures. (personal communication from the Registry of the Brazilian Association for Organ Transplantation)

This is an observational retrospective cohort study based on review of medical charts from consecutive patients submitted to LT at our institution from January 2004 to July 2009. In the study period 150 lung transplantations were performed: 126 unilateral and 10 bilateral (from brain dead donors) and 14 living donor bilateral lobar transplantations. Due to enormous donor and recipient heterogeneity, patients from this last group were excluded from analysis. Besides, there were 6 patients with incomplete charts who could not be included. Preoperative recipient variables, donor characteristics, procedure variables and postoperative data were recorded. This study was approved by the Research Ethics Committee of Santa Casa de Porto Alegre – protocol number 3010-09.

Patients were eligible for transplantation according to the criteria of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).⁽²¹⁾ Routine preoperative

evaluation included pulmonary artery catheterization. Preoperative pulmonary hypertension was defined as systolic pulmonary artery pressure (sPAP) > 40 mmHg. Besides, coronary angiography was also performed for patients aged older than 45 years. Due to the scarcity of donors that we face, especially those with two transplantable lungs, our program favors single-sided procedures for disorders such as interstitial pulmonary fibrosis (IPF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lymphangiomyomatosis (LAM) and occupational lung diseases. COPD patients < 45 years and patients with suppurative diseases such as cystic fibrosis (CF) and bronchiectasis are listed for bilateral procedures.

Organ procurement is based on conventional criteria.⁽²⁹⁾ All donors receive intravenous prednisolone (2 g) before retrieval and 500 mg prostacyclin into the pulmonary artery before perfusion. Preservation is done with low-potassium dextran solution both antegradely and retrogradely.

Antibiotic prophylaxis is performed according to preoperative airway colonization data or empirically with piperacilin-tazobactam and vancomycin. All procedures were performed through a posterolateral thoracotomy, which was sequential in the bilateral cases. Bronchial anastomosis technique and immunosuppressive regimen have been described elsewhere.⁽⁴⁾ Cardiopulmonary bypass (CPB) was used only selectively in cases of severe pulmonary hypertension or in cases which the remnant lung was not capable of maintaining adequate oxygenation during graft implantation.

Primary graft dysfunction (PGD) was graded according to ISHLT criteria.⁽⁶⁾ Acute renal failure was recorded whenever patients experienced doubling of baseline serum creatinine levels. We defined lung hyperinflation as overdistension of the native lung with mediastinal shift towards the graft with associated respiratory failure or hemodynamic instability.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0, Chicago, IL). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation or median and percentiles, depending on whether or not they had a normal distribution. To compare these variables between groups, Student's *t*-test or Mann-Whitney were used depending on parametric features. Categorical variables were presented as absolute or relative frequencies and compared between groups with chi-square test or Fisher's exact test. Multivariate analysis with the Cox proportional hazard model was used

to test the effect of different variables on survival and results were presented as hazard ratio and 95% confidence interval. Survival was calculated according to the Kaplan-Meier method. Differences in survival were evaluated with the logrank test. Statistical significance was considered for $p < 0.05$.

RESULTS

Recipient Characteristics (Tables 1 and 2)

The mean age was 53 ± 14 years, but it varied in a wide range. In 15 cases, patients were older than 65 years (from 66 to 72), despite presenting with adequate physiological status to undergo the procedure.

The main diagnoses were IPF (n=53) and COPD (n=52). Less common diseases were LAM (n=8), non-cystic fibrosis bronchiectasis (n=7), CF (n=4), occupational diseases (n=4) and, finally, Langerhans cell histiocytosis, obliterative bronchiolitis and McLeod syndrome one case each.

Inferior airway colonization was present before transplantation in 41 patients. The most frequently recovered bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (n=18) and *Acinetobacter baumannii* (n=7).

According to echocardiography estimation, pulmonary hypertension was present in 43% of patients, while through pulmonary artery catheterization this percentage was 14.6%.

Donor Characteristics (Table 3)

The mean donor age was 34 ± 14 . The mean PaO₂ was 374.2 ± 86.1 . The mean intubation time was 2 ± 2.6 days. The cause of death was brain trauma in 51.6% of patients, followed by cerebrovascular diseases in 44.9%. Less common causes of death were brain tumor and metabolic encephalopathy. Chest x-ray was normal in 76.3%, with the remaining cases presenting with unilateral infiltrates. Bronchial swab was positive in 46.1% of donors, with most frequently isolated bacteria being *Staphylococcus sp.* (16.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (10%), *Enterobacter sp.* and *Acinetobacter baumannii* (3.8% each).

Intraoperative Variables (Table 4)

Mean ischemic time was 199 ± 75 minutes.

We favor the bronchial end-to-end anastomosis, however, due to size discrepancies in 5.3% instances, a telescoping anastomosis was performed.

CPB was required in 14.7% of patients and, in 73.6% of these, it was possible to predict its requirement by preoperative PAP estimated by echocardiography or measured by pulmonary artery catheterization. The mean time of CPB was 93 minutes, ranging from 60 to 180 minutes.

The mean intraoperative bleeding was 806 ml, varying in a wide range from 100 ml to 5800 ml. Nineteen patients had a bleeding volume ≥ 1500 ml. They were unilateral procedures in 17 cases and CPB was required in 47.3% of cases. Some indications usually helped to predict this amount of hemorrhage: there were two patients with LAM and previous pleurodesis due to recurrent pneumothorax; two patients had occupational lung disease (one of them with tuberculous apical sequelae which required an extrapleural pneumonectomy); and one patient had extensive bronchiectasis. Transfusion of red blood cells was required in 39.3% of patients, who received a mean of 3.9 packs, ranging from 15 to 1.

Postoperative Variables (Table 4)

Vasopressors were necessary in 93.7% of patients, for a mean 68 ± 123.40 hours. Patients were extubated in the ICU after a mean of 77 ± 160.84 hours, with 48% of patients extubated within 12 hours after the procedure. Reintubation rate of all cohort was 16.4%.

The hospital mortality was 20.7%. For patients surviving until discharge, the mean ICU stay was 11 ± 9.76 days, ranging from 1 to 70, and the mean hospital stay was 29 ± 18 days, ranging from 9 to 110.

Postoperative Complications (Table 4)

Infections were the most common postoperative complication and were recorded in 70% of patients. The most common site was pulmonary, registered in 66.6% of the cohort. Lesser common were urinary, blood stream and catheter-related infections (2.3% each), abdominal infections (1.5%) and, finally cutaneous and pleural infections (0.7% each).

PGD was observed in 61.5% of patients, which was classified as grade I, II and III in 7.7%, 20.9% and 33.3% of cases respectively. Mortality rates for patients with PGD grade III, II and I were respectively 37.2%, 11.1%, 10%.

There were nine abdominal complications (eight of them in patients with COPD): four cecal perforations, two colonic pseudo-obstructions, two clinical scenarios simulating acute abdomen which underwent exploratory laparotomy and one case of pseudomembranous colitis. Of the nine patients presenting with abdominal complications, seven died after a mean of 2.3 months.

Regarding cardiovascular complications, there were seven cases of acute coronary syndrome (two patients with previous hypertension and four patients with known mild preoperative coronary artery disease). Atrial fibrillation was observed in 19 patients, of whom six had previous mild coronary artery disease and three had previous hypertension.

Acute renal failure requiring dialysis was present in 14.7% (n=19) of patients. Of these, 18 were dead by the 2-year follow-up (94.7% mortality, with 68.4% 90-day mortality). Acute renal failure without renal replacement therapy was recorded in 16.9% (n=22), with 13.6% mortality in the first three months.

Six patients presented with native lung hyperinflation. In five cases, the transplant indication was COPD and in one case it was LAM. Two patients of this group died in the first post-transplant month.

Reintervention in the early postoperative period was required in 13.9% of patients and the main cause was hemothorax (10%). In this group of patients, 25% had required CPB during transplantation. Less common indications for reintervention were chest wall dehiscence (2.3%), and bronchial dehiscence (1.5%).

Acute rejection (AR) in the first month was observed in 64.8% (n=83) of patients. In 48.1% of these cases, the diagnosis was based on clinico-radiological findings.

Histopathological confirmation with AR grading was obtained in the remaining cases, with grade 1, 2 and 3 in 6%, 24% and 20.4% of cases, respectively.

Survivals and Statistical Analyses

The overall survival at 1 year was 67.7%. According to each indication, patients with occupational lung disease had the best results, with 100% 1-year survival. Other native diseases with favorable results were LAM, with a 75% 1-year survival, followed by IPF with 72%.(figure 1) Among patients older than 65 years, survival was surprisingly better, with 73.3% overall survival at 1 year. In this group, the main indications were IPF (n=8) and COPD (n=4), all the procedures were unilateral and CPB was required in only two cases.

Univariate analysis is displayed in tables 2, 3 and 4. Briefly, among recipient factors, age ($p=0.004$), six-minute walk test ($p=0.015$). and coronary heart disease ($p=0.001$) correlated with survival. None of the donor characteristics was significant. In the group of intraoperative variables, only requirement for CPB ($p=0.006$) and requirement for red cells blood transfusion ($p=0.016$) were potential prognostic factors. Among postoperative data, PGD grade II or III ($p=0.05$), the measurements at postoperative hour 24 of central venous pressure ($p=0.001$) and pulmonary capillary wedge pressure ($p=0.01$), central venous pressure at 12 hours ($p=0.02$), length of mechanical ventilation requirement ($p<0.01$), days of ICU ($p<0.001$), reintubation ($p=0.001$), abdominal complication ($p=0.003$), acute renal failure requiring dialysis ($p<0.001$), native lung hyperinflation ($p=0.022$) and acute rejection in the first month ($p=0.03$) were all significantly correlated with survival.

Multivariate analysis is summarized in table 5. Briefly, only dialysis requirement ($p=0.004$, HR=2.68, 95% CI = 1.36 – 5.27), reintubation ($p=0,003$, HR=2.88, 95% CI = 1.44 – 5.78) and length of mechanical ventilation requirement ($p=0.004$, HR=1.002 for each hour, 95% CI = 1.001 – 1.004) proved to be independent predictors. Figures 2 to 9 display the most consistent prognostic factors found.

DISCUSSION

The evaluation of outcomes according to indication shows that regarding interstitial lung disease, our results (72,6% 1-year survival) are similar to that of American and British centers and also similar to that reported by the ISHLT.^(15, 24, 25) Furthermore, our LAM patients presented an outcome close to that of the European experience (75% vs 79% 1-year survival).⁽¹⁾ However, patients with COPD and suppurative disorders in our cohort fared worse than in other studies and we believe that some factors contributed to this. Firstly, a great amount of either recipients or donors presented with airway contamination by the time of the procedure (microbiology recovered from recipient's sputum and bronchial swab, from donor's bronchial swab or immediate postoperative bronchoalveolar lavage). As a matter of fact 70%, of patients with COPD were in this situation. Furthermore, microbiological evaluation of donor swab has shown a higher incidence of gram negative nosocomial pathogens when compared with data from other studies.⁽³⁾ Despite finding growth of organisms in only 46% of donor swabs, 58.3% of these swabs have shown either gram-negative rods or MRSA. Secondly, a large number of patients suffered from severe primary graft dysfunction, with a mortality rate of 37.2% associated with this condition. Extracorporeal membrane oxygenation is a successful strategy in these cases and is gaining increasing acceptance.^(2, 28) However, due to cost issues, it is not widely available at our country and up to the end of this study it was not available at our institution. Besides, patients with COPD experienced a spectrum of complications related to this disease particularities: 1) six patients with COPD underwent left-LT and presented with native lung hyperinflation, with a 50% hospital mortality; 2) eight patients with COPD experienced abdominal complications (mainly colonic pseudo-obstruction with cecal perforation) and all of them died due to related causes (both abdominal complications and native lung hyperinflation correlated with worse outcome on univariate analysis). Regarding abdominal complications, Miller and colleagues have shown an incidence of 21%, with 9.6% requiring operative interventions. Survival at 5 year was significantly lower in this group (34% vs. 62%).⁽¹⁹⁾

The associations of prolonged mechanical ventilation and reintubation with mortality are not surprising. As a matter of fact, Minambres, in review of 92 COPD

patients, highlighted the negative impact of this finding on the overall outcome.⁽²⁰⁾ Patients who survived up to one year post-transplant had a mean mechanical ventilation time of 75 hours, as opposed to the mean 506 hours of those patients who died by that time. Furthermore, another Spanish series evaluating 111 patients has also pointed out prolonged mechanical ventilation as a prognostic factor.⁽²⁶⁾ It might be reasonable to assume a prolonged requirement of mechanical ventilation as an indirect marker of graft function and, following this interpretation, there were some previous reports which correlated PGD with survival. In the large cohort of the St. Louis group, with 983 patients, severe PGD was significantly associated with prolonged mechanical ventilation (median 6 days vs 2 days), prolonged ICU stay (7 days vs 3 days) and increased hospital mortality (28.8% vs 4.2%).⁽¹⁸⁾ To corroborate this findings, Christie et al. reported an analysis of the UNOS database, comprising 5,262 patients who underwent lung transplantation from 1994 to 2000.⁽⁸⁾ The 30-day mortality for patients with PGD was 42.1%, versus 6.1% for those without this complication. In our cohort, PGD was a significant prognostic factor in univariate analysis, however, multivariate analysis has not shown this variable to be an independent predictor of poor outcome. This finding might be explained by the sample size limitation, since patients with severe PGD clearly presented an increased hospital mortality when compared with others. Interestingly, despite evident advances in LT outcome, PGD rates remained stable throughout the last 20 years. We believe that new preservation strategies, specially ex-vivo lung perfusion, might change this scenario.^(9, 13)

When evaluated as renal function status upon arrival in the ICU immediately after LT, kidney failure was not correlated with 30-day mortality in the study of González Castro et al.⁽¹²⁾ However, when stratified as acute renal failure requiring and not requiring dialysis in the first two postoperative weeks, the former was as significant marker of mortality in the study of Rocha and coworkers.⁽²³⁾ In their cohort, in-hospital mortality associated with dialysis was 70%, which is close to our numbers (73.6%). Accordingly, in the LT cohort of Mason et al., the reported survival after dialysis was 5 months, with 100% mortality when it was instituted in the first 3 months after transplantation.⁽¹⁶⁾ Whether acute renal failure plays a real role in the poor outcome or is solely a marker of patient's global status remains undefined. Nevertheless, it seems clear that preventive strategies should always be sought.

Surprisingly, our analysis revealed that patients older than 65 years had a considerably good 1-year survival. In fact, the 73.3% 1-year survival is superior to the 62.9% reported for interstitial fibrosis patients with 60 to 69 years according to the UNOS database.⁽¹⁷⁾ We believe that this finding is the result of excessive care during older recipient selection (listing patients eligible for single-sided procedure, no predictor for CPB use, no previous airway colonization, no extended donor criteria), reinforcing the potential role of LT in selected patients within this age range. However, despite this particular finding for a very limited population, our results are similar to those reported by the ISHLT 2010 official report, reinforcing the fact that patients ≥ 50 years have a worse outcome.⁽⁷⁾

Attention should also be paid to other factors highlighted by the univariate analysis. In our study, patients with a better outcome walked through longer distances (364 vs 291 meters). In the report of Martinu and coworkers, even after adjusting for other variables such as native disease, FEV₁, age and BMI, the 6-minute walk distance was correlated with survival not only after transplantation, but also while on the waiting list.⁽¹⁴⁾ The need for CPB is another variable with consistent implications. In the report of Cassivi and coworkers with 306 emphysema patients, CPB (along with single-lung transplant) was the only independent prognostic variable.⁽⁵⁾ The 3-month survival of patients who required CPB was 74.6%, as opposed to 84.4% for those without CPB. Besides, in the study of Gomez et al., CPB use was associated with increased early mortality rate (46% vs. 16%) and a higher reoperation rate due to bleeding (23% vs 5%).⁽¹¹⁾

Due to the lack of lymphatic drainage and increased capillary permeability, the lung is particularly at risk for interstitial edema and hence respiratory failure in the immediate post-transplant period.⁽²⁷⁾ Thus, maintaining a lower central venous pressure (CVP) has been a goal for LT teams. The real impact of increased CVP on mechanical ventilation time, ICU stay and mortality was highlighted by Pilcher and coworkers.⁽²²⁾ In their cohort, ICU mortality was zero in the group of CVP ≤ 7 mmHg at days 1 to 3, while in the group with higher levels, mortality was 8%. In our study, this factor was again stressed, since patients with lower CVP levels at the 12th and the 24th post-transplant hour had a better outcome. Thus, the maintenance of lower CVP levels should be aggressively pursued, nevertheless, this should always be balanced with the risk of hypovolemia and acute renal failure.

Lastly, one should notice two particular regional scenarios in our series. First, the number of CF patients was so low that even non-CF bronchiectasis and LAM were more frequent indications. This might reflect either the skepticism or the poor knowledge of Brazilian physicians and pediatricians regarding this treatment option. As a matter of fact, this picture is not so surprising if one notices that such a large and heterogeneous country counts with only two large-volume active lung transplant centers. Other possible reasons remain in the barriers faced by patients and physicians willing to refer a patient for LT evaluation (mainly the long distances of most cities to transplant centers along with economical limitations). Second, the experience with occupational lung diseases. Since most lung transplant centers are located in developed countries, experience with this type of end-stage lung disease is very limited. Due to extensive pleural adhesions and, in some instances, the co-existence of aspergillomas, these patients may require an extrapleural pneumonectomy. Furthermore, pulmonary hypertension is an associated feature and thus, a marker suggesting the need for CPB. In our small group of four patients (three right and one left single-lung transplant), the mean intraoperative bleeding was 1525 ml. CPB was necessary in one case and this same patient required early reintervention due to hemothorax. Despite intraoperative complications, all patients were extubated within 24 hours and the 1-year survival was 100%.

Our study has limitations. It is a single-institution retrospective analysis and to address this issue we are now developing a prospective database. Furthermore, our group has to deal with problems worsened by the developing country condition: highly colonized environment (with donors frequently presenting with nosocomial pathogen colonization), scarcity of donors (particularly those in conditions for double lung harvesting, and hence the single-sided predilection for interstitial diseases and COPD) and no ECMO support available, which may not reflect the reality of most transplant teams throughout the world. As a matter of fact, a recent study by another Brazilian center has shown that only 4% of available donors could be used for LT, thus stressing the issues regarding organ donation in our country.⁽¹⁰⁾

CONCLUSION

We have shown that, in a setting located in a developing country, despite all adversities and barriers, mainly economical (faced by referral centers) and educational (related to the culture and care with organ donation), it is possible to achieve outcomes close to those of the developed world. Furthermore, the evaluation of our experience highlighted potential prognostic factors, such as dialysis, reintubation and mechanical ventilation > 36 hours, and stressed regional trends.

CONFLICTS OF INTEREST, SOURCES OF FUNDING AND ACKNOWLEDGEMENTS

The authors have no conflict of interest to declare. Tiago Noguchi Machuca is the recipient of a scholarship from CAPES – Brazilian Ministry of Education and Culture as a postgraduate student at Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pulmonary Sciences Program.

We would like to thank Mathias Bressel and Wolfgang Aguiar for support on data analysis.

The authors acknowledge the support of all staff members of the Santa Casa de Porto Alegre Lung Transplantation multidisciplinary team.

REFERENCES

1. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):1-7.
2. Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zaldonis D, Crespo MM, Pilewski JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3):854-60.
3. Bonde PN, Patel ND, Borja MC, Allan SH, Barreiro CJ, Williams JA, et al. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(1):99-105.
4. Camargo Jde J, Camargo SM, Machuca TN, Perin FA, Schio SM, Felicetti JC. Surgical maneuvers for the management of bronchial complications in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(6):1206-9.
5. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1663-9; discussion 9-70.
6. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454-9.
7. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1104-18.
8. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1312-6.

9. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(12):1319-25.
10. Fernandes PM, Samano MN, Junqueira JJ, Waisberg DR, Noletto GS, Jatene FB. [Lung donor profile in the State of Sao Paulo, Brazil, in 2006]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):497-505.
11. Gomez FJ, Planas A, Ussetti P, Tejada JJ, Varela A. [Prognostic factors of early morbidity and mortality after lung transplantation]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(8):353-60.
12. Gonzalez Castro A, Llorca J, Suberviola Canas B, Fernandez-Miret B, Zurbano F, Minambres E. [Acute renal failure in lung transplantation: incidence, correlation with subsequent kidney disease, and prognostic value]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(7):353-9.
13. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, Guthrie TJ, Trulock EP, Meyers BF, et al. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010.
14. Martinu T, Babyak MA, O'Connell CF, Carney RM, Trulock EP, Davis RD, et al. Baseline 6-min walk distance predicts survival in lung transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1498-505.
15. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(4):1121-8.
16. Mason DP, Solovera-Rozas M, Feng J, Rajeswaran J, Thuita L, Murthy SC, et al. Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(11):1155-62.
17. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):950-7; discussion 7-8.
18. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung

- transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1421-9.
19. Miller CB, Malaisrie SC, Patel J, Garrity E, Vigneswaran WT, Gamelli RL. Intraabdominal complications after lung transplantation. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):653-60.
 20. Minambres E, Zurbano F, Naranjo S, Llorca J, Cifrian JM, Gonzalez-Castro A. [Mortality analysis of patients undergoing lung transplantation for emphysema]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(7):335-40.
 21. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.
 22. Pilcher DV, Scheinkestel CD, Snell GI, Davey-Quinn A, Bailey MJ, Williams TJ. High central venous pressure is associated with prolonged mechanical ventilation and increased mortality after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(4):912-8.
 23. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1469-76.
 24. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1640-9.
 25. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):782-95.
 26. Vicente R, Morales P, Ramos F, Sole A, Mayo M, Villalain C. Perioperative complications of lung transplantation in patients with emphysema and fibrosis: experience from 1992-2002. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2560-2.

27. Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):980-8.
28. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(4):331-8.
29. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques--non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(2):261-74.

Table 1. Indications for lung transplantation.

Indication	n=130
IPF	53 (40.7%)
COPD	48 (36.9%)
LAM	8 (6.15%)
Non CF Bronchiectasis	7 (5.3%)
Alfa-1 AT deficiency	4 (3%)
CF	4 (3%)
Occupational lung diseases	4 (3%)
Other	2 (1.5%)

Legends. IPF, interstitial pulmonary fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAM, lymphangiomyomatosis; CF, cystic fibrosis, AT, anti-trypsin.

Table 2. Patient demographics.

Variable	N=61	Live (n = 61)	N=69	Dead (n = 69)	p-value
Age (years)	61	49.8 ± 12.5	69	56.1 ± 11.8	0.004
Gender (male)	61	36 (59%)	69	44 (63.8%)	0.59
Height (cm)	61	164.7 ± 9.8	69	163.4 ± 8.4	0.41
Weight (Kg)	61	63.2 ± 13.9	68	64.7 ± 13.7	0.54
BMI	61	23.2±4.0	68	24.0±4.1	0.23
FEV1 %*	60	30.5 (23.0-47.8)	67	27.0 (18.0 – 53.0)	0.33*
FVC %	60	49.3±19.1	67	47.8 ± 17.3	0.65
Diffusion capacity %	32	41.5 ± 34.4	38	32.3 ± 17.7	0.15
CMV status positive	59	55 (93.2%)	68	63 (94%)	0.99
PCO2 (mm Hg)	50	43.9 ± 12.2	54	45.2± 12.1	0.60
pO2	47	71.5±26.6	51	70.4±19.6	0.81
Perfusion Right	58	50.6±15.0	63	53.7±13.8	0.24
6MWT (m)	56	364.4 ± 145.0	57	291.7 ± 137.4	0.007
Airway Colonization	61	22 (36.1%)	69	20 (29%)	0.45
Coronary artery disease	61	3 (4.9%)	67	18 (26.9%)	0.001
Hypertension	61	11 (18%)	67	11 (16.4%)	0.82
Diabetes Mellitus	61	4 (6.6%)	68	4 (5.9%)	0.99
Collagen Disease	61	2 (3.3%)	68	2 (2.9%)	0.99
sPAP pressure (cath)	27	37.6 ± 12.2	36	36.2± 11.7	0.63
sPAP pressure (Echo)	43	45.7 ± 17.1	46	47.9 ± 15.8	0.53
sPAP	56	42.9±16.0	63	39.9±13.1	0.28
Preoperative steroids	61	24 (39.3%)	68	32 (47.1%)	0.48
Steroid Dose (mg/d)	24	20 (10-40)	32	20 (10-20)	0.28*

Legends. FEV1, forced expiratory volume in first second measured as % of predicted; FVC, forced vital capacity as % of predicted; CMV, preoperative IgG serology for cytomegalovirus; PCO2, partial pressure of CO2 in arterial blood gas; 6MWT, six-minute walk test ; sPAP, systolic blood pressure; cath; pulmonary artery catheterization; Eco, echocardiography.

* Mann-Whitney – non parametric variable.

Table 3. Donor demographics.

Variable	N=61	Live (n = 60)	N=69	Dead (n = 52)	<i>p</i> -value
Age (years)	54	35.2 ± 13.1	60	33.0 ± 14.0	0.40
PaO ₂ /FiO ₂	54	370 ± 111.3	59	377.7 ± 82.3	0.67
<i>Cause of death</i>	55		63		0.35
Brain trauma		25 (45.5%)		36 (57.1%)	
Stroke		29 (52.7%)		24 (38.1%)	
Days of intubation	54	2 (1-3)	57	2 (1-4)	0.13*
Normal chest X-ray	54	45 (83.3%)	56	39 (69.6%)	0.12
Positive donor bronchial swab	61	29 (47.5%)	69	31 (44.9%)	0.86
Smoking	37	19 (51.4%)	44	26 (59.1%)	0.51

* Mann-Whitney – non parametric variable.

Table 4. Intra and postoperative variables.

Variable	N=61	Live (n = 60)	N=69	Dead (n = 52)	p
Single-lung	57	50 (87.7%)	69	61 (88.4%)	0.99
Ischemic Time (min)	45	199.0 ± 84.3	54	199.0 ± 74.9	0.99
Telescoping anastomosis	60	3 (5%)	68	4 (5.9%)	0.99
CPB	60	4 (6.7%)	69	15 (21.7%)	0.02
Time of CPB (min)	3	89.0 ± 29.6	13	94.5 ± 32.2	0.79
Initial sPAP (mmHg)	56	37.0 ± 11.9	60	39.1 ± 13.4	0.39
Anesthetic Time	55	312.9 ± 87.1	64	322.2 ± 67.3	0.51
Intraoperative bleeding (ml)	56	425.5 (300-915)	64	500 (300-1000)	0.23*
Requirement for intraoperative transfusion	58	16 (27.6%)	64	32 (50%)	0.016
Fluid balance (crystalloid, ml)	52	200 (-200 – 590)	59	300 (0 – 800)	0.18*
Fluid balance (colloid, ml)	52	-200 (-357.5 – 100)	59	-250 (-400 – 100)	0.78*
Primary Graft Dysfunction (L=0)	61	28 (45.9%)	68	42 (61.8%)	0.08
PGD (S/N)	61	32 (52.5%)	68	48 (70.6%)	0.05
sPAP (PO12h, mmHg)	46	23 (20 -27)	62	25 (20.75 – 29.25)	0.24*
sPAP (PO24h, mmHg)	43	24.6 ± 6.8	58	26.6 ± 9.6	0.25
PcwP (PO12h, mmHg)	49	7.7 ± 3.9	64	9.3 ± 4.2	0.05
PcwP (PO24h, mmHg)	44	7.8 ± 4.0	61	10.0 ± 4.5	0.01
CVP (PO12h, cm H2O)	52	4 (2 – 8)	65	6 (4 – 8.25)	0.02*
CVP (PO24h, cm H2O)	46	4.7 ± 4.0	61	7.9 ± 4.9	0.001
Vasopressors	60	56 (93.3%)	68	64 (94.1%)	0.99
Hours of vasopressors	53	36 (16.5 – 55)	63	46 (18 - 84)	0.09*
Hours of intubation	59	12 (6 – 24)	68	23 (8.25 – 114)	0.01*
Reintubation	60	3 (5%)	68	18 (26.5%)	0.001
Days of ICU stay	59	7 (5 – 11)	67	13 (7 – 19)	<0.001*
Postoperative infection	59	40 (67.8%)	68	49 (72.1%)	0.70
Pulmonary infection	59	38 (64.4%)	67	46 (68.7%)	0.71
Abdominal complication	60	0	69	9 (13%)	0.003
Acute renal failure (dialysis)	60	1 (1.7%)	69	18 (26.1%)	<0.001
Acute renal failure (non dialysis)	60	12 (20%)	69	10 (14.5%)	0.48
Atrial fibrillation	59	7 (11.9%)	69	12 (17.4%)	0.46
ACS	59	1 (1.7%)	69	6 (8.7%)	0.12
Hyperinflation	60	1 (1.7%)	69	5 (7.2%)	0.022
Reoperation	60	6 (10%)	69	12 (17.4%)	0.31
Acute rejection 1st month	60	45 (75%)	68	38 (55.9%)	0.03
Days of hospital stay	61	22 (17 – 29.5)	66	26 (15.8 – 37.0)	0.39*

Legends. CPB, cardiopulmonary bypass; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; PO, postoperative; PcwP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure; ICU, intensive care unit, ACS, acute coronary syndrome. * Mann-Whitney – non parametric variable.

Table 5. Multivariate analysis of potential prognostic factors in lung transplantation.

Variable	<i>p</i> -value	HR	95% CI
Acute renal failure (dialysis)	0.004	2.68	1.36 – 5.27
Hours of mechanical ventilation	0.004	1.002	1.001- 1.004
Reintubation	0.003	2.88	1.44 – 5.78
Acute rejection 1st month	0.08	0.63	0.37 – 1.06
Coronary Heart Disease	0.07	1.70	0.95 – 3.04

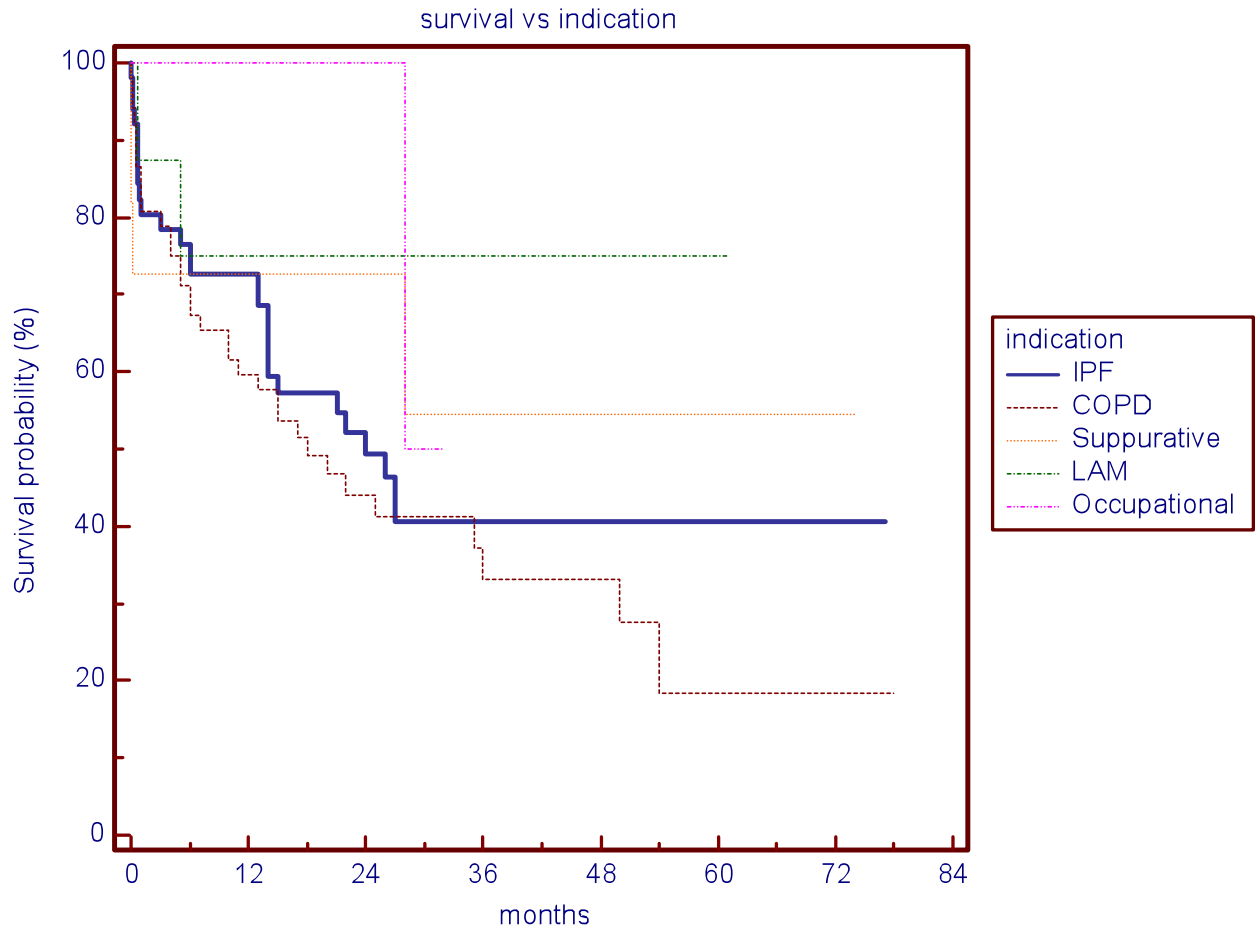


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates according to indication for lung transplantation (Logrank test $p=0.19$).

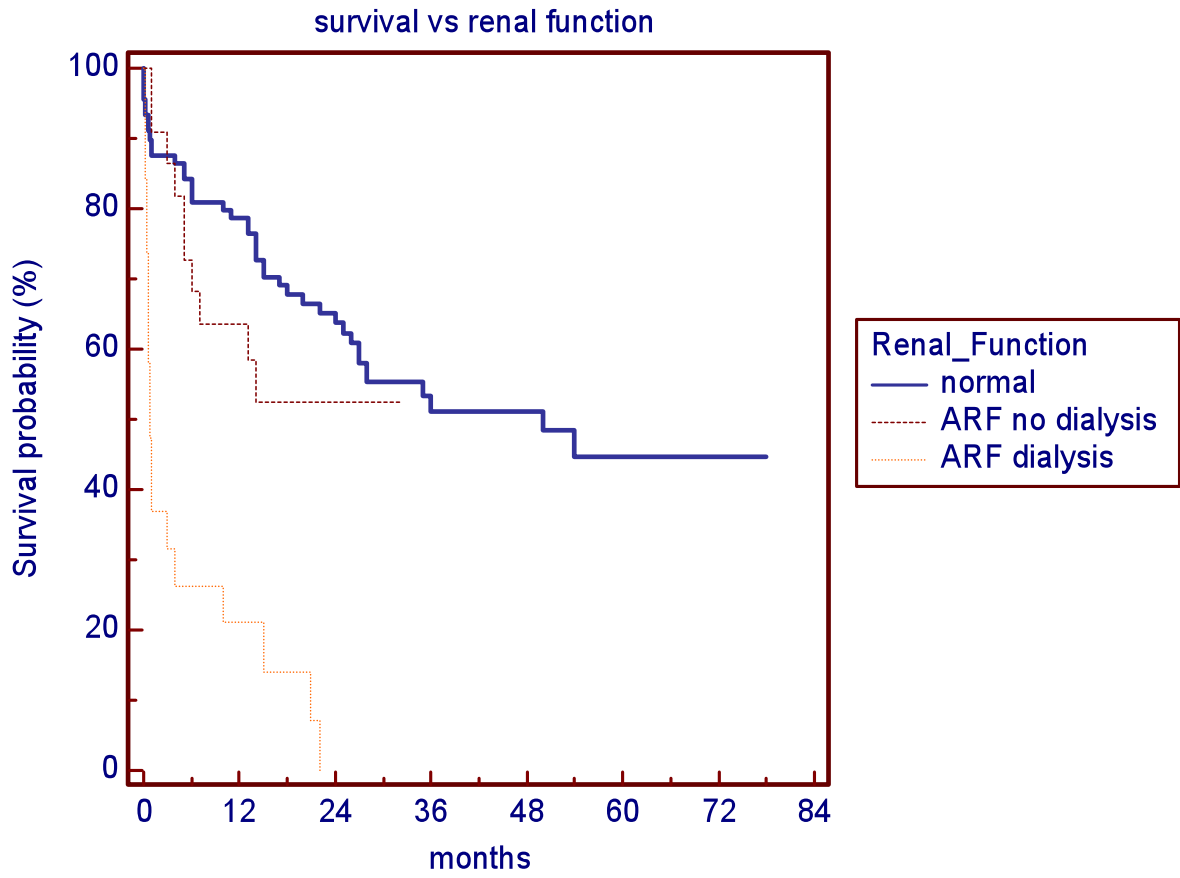


Figure 2. Survival estimates according to early postoperative renal function.

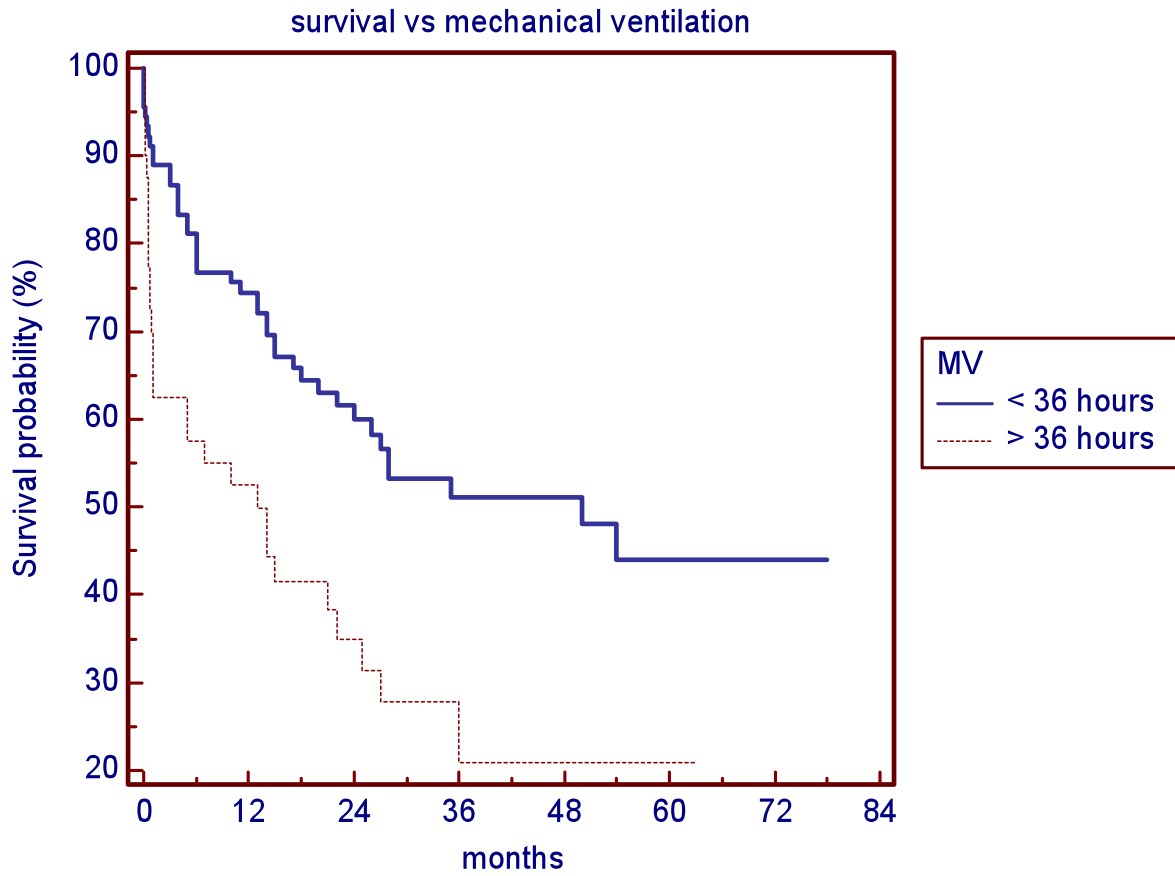


Figure 3. Survival estimates according to requirement for mechanical ventilation (cut-off at 36 hs established by a ROC curve).

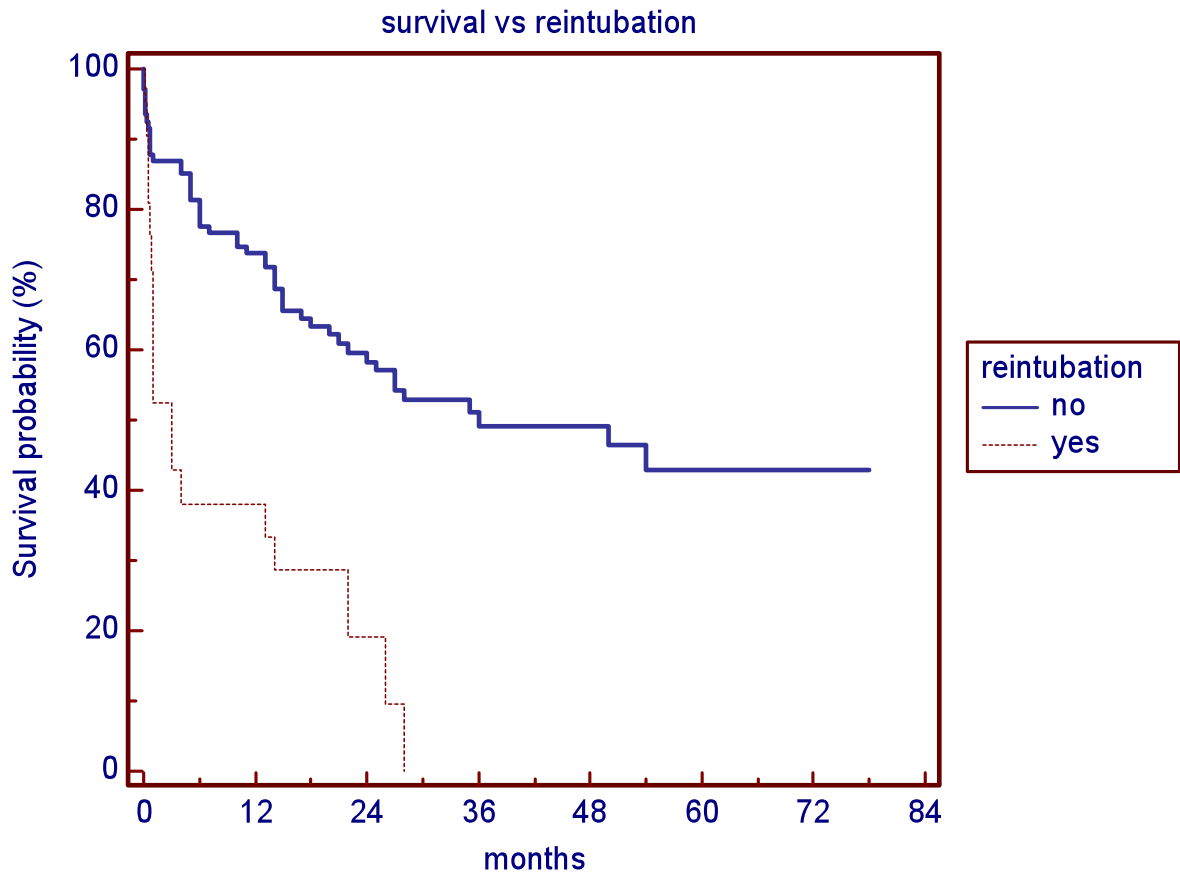


Figure 4. Survival estimates according to requirement for reintubation.

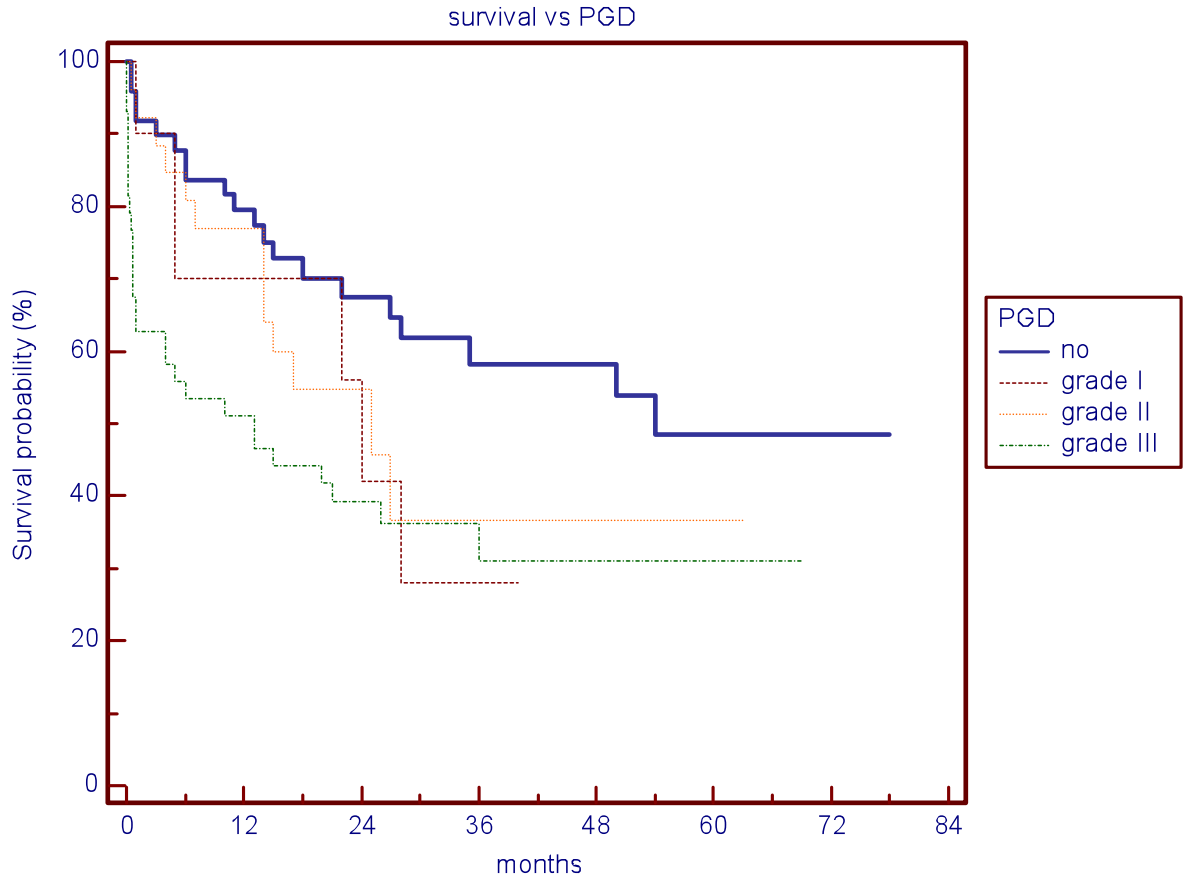


Figure 5. Survival estimates according to PGD.

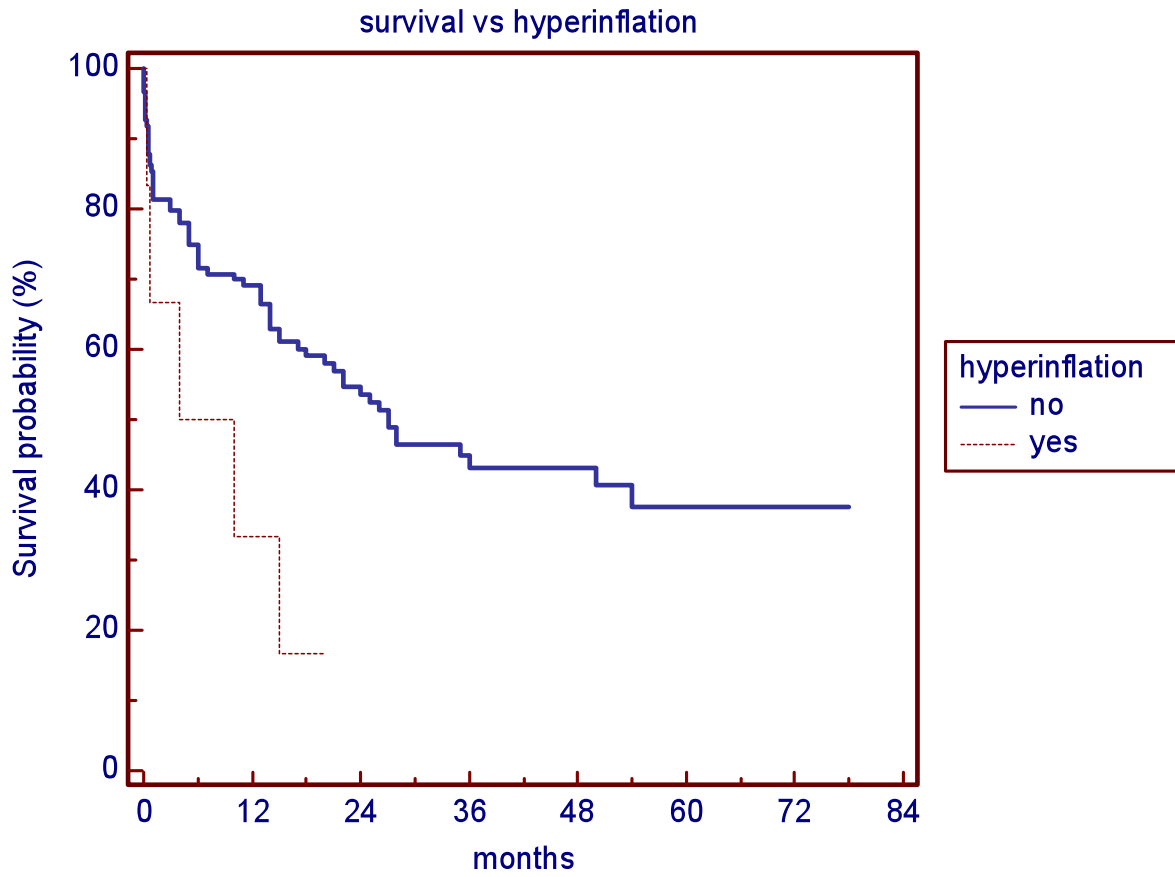


Figure 6. Survival estimates according to native lung hyperinflation.

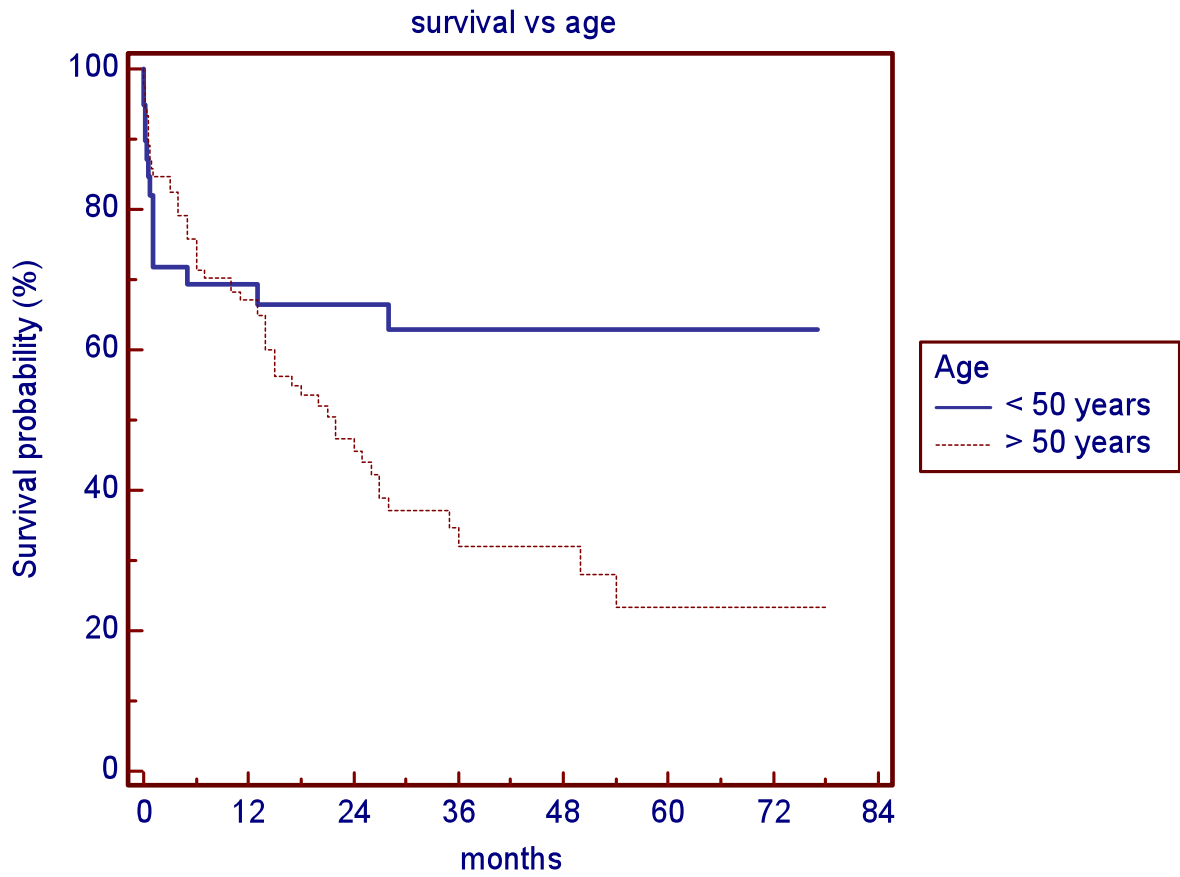


Figure 7. Survival estimates according to recipient age.

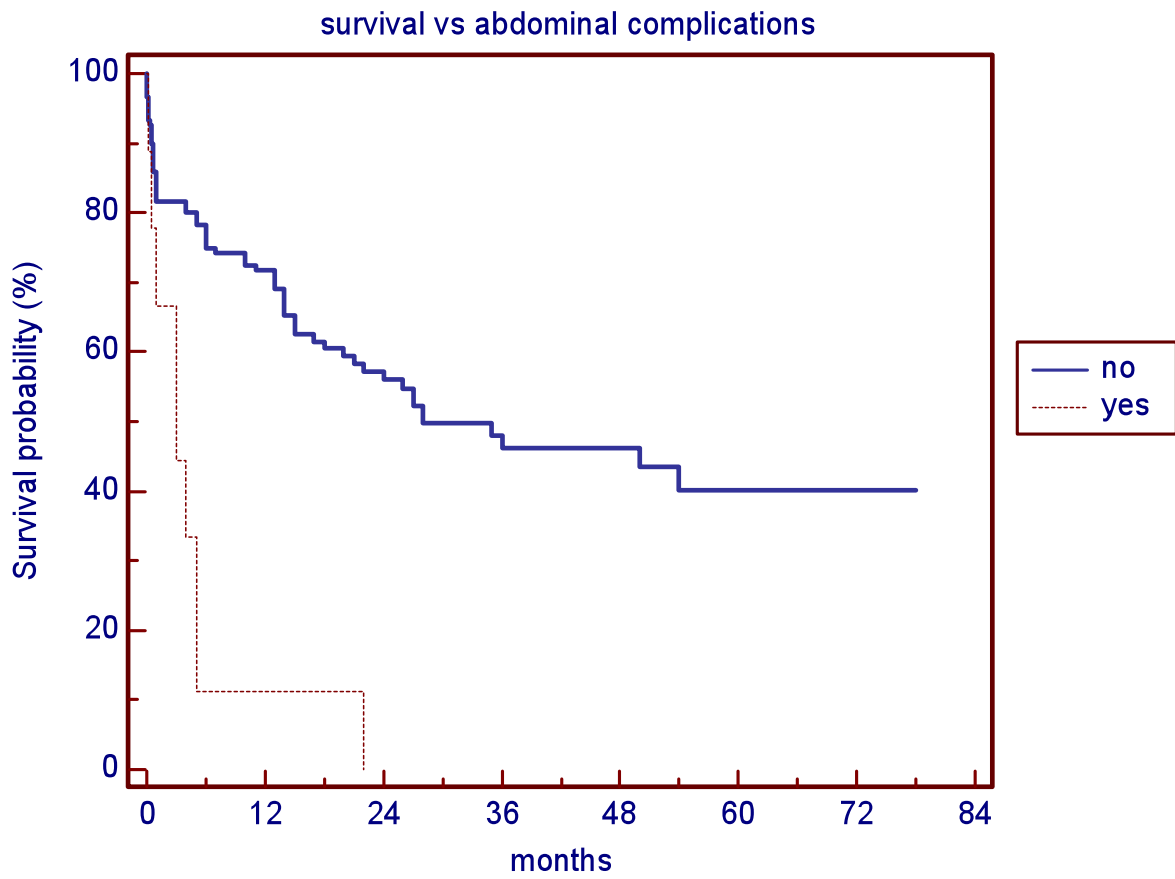


Figure 8. Survival estimates according to abdominal complications.

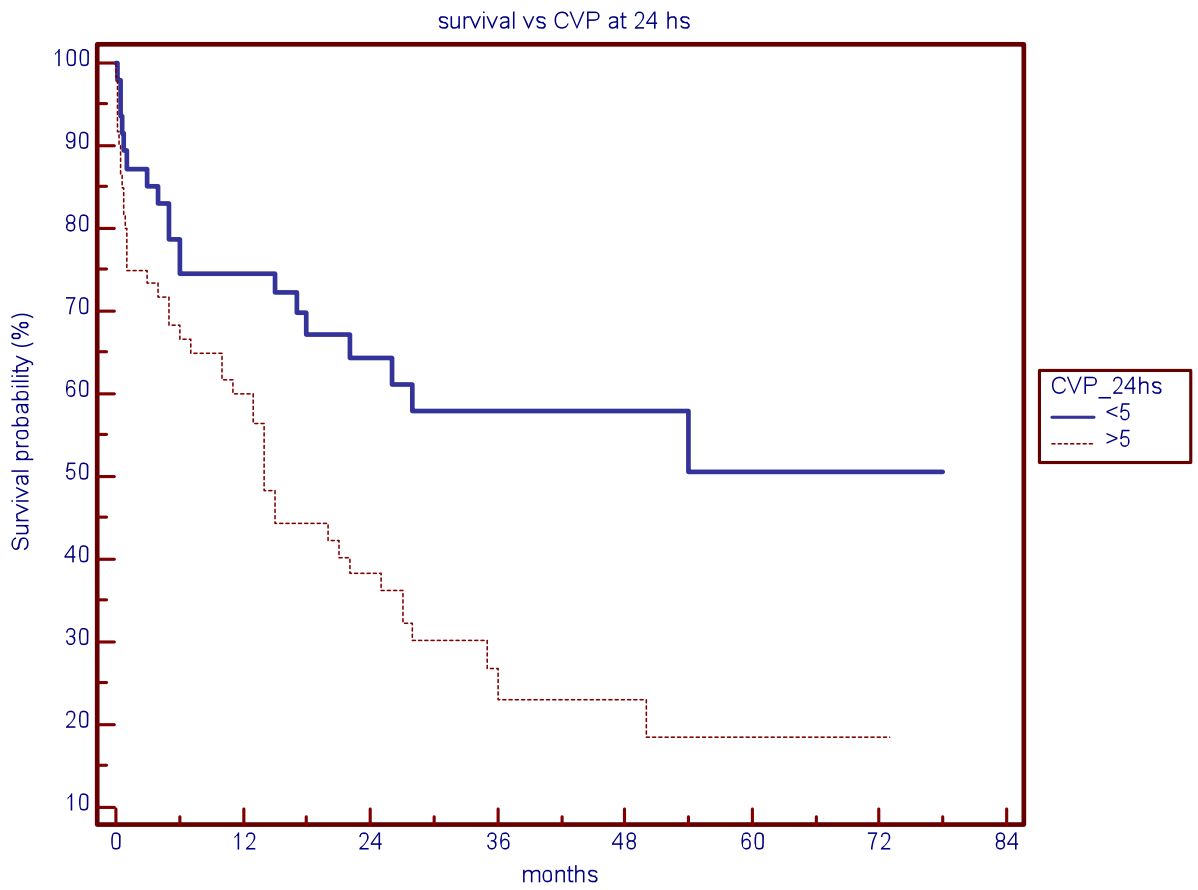


Figure 9. Survival estimates according to CVP at 24 hours (cut-off at 5 established by a ROC curve).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma terapêutica de elevada complexidade, destinada a pacientes graves com uma doença muito limitante, o TxP exige uma busca constante por melhores resultados. A importância de um estudo determinando potenciais fatores preditores de mortalidade é essencial para destacar áreas que devam ser abordadas e guiar eventuais mudanças na prática clínica diária que possam se traduzir em menos complicações ou menor mortalidade.

O presente estudo destacou alguns fatores já clássicos na literatura, como idade do receptor, o teste de caminhada de seis minutos, o tempo prolongado em ventilação mecânica e a necessidade de reintubação. Entretanto, foi possível validar fatores já defendidos na teoria, entretanto pouco estudados na prática, como a repercussão negativa da pressão venosa central elevada nos primeiros dias do pós-transplante.

Outra importante constatação foi a de que, com todas as limitações encontradas em países em desenvolvimento, é possível atingir resultados favoráveis, com menção especial para alguns grupos como o de pacientes com pneumoconioses, LAM e FIP. Peculiaridades locais também foram destacadas, principalmente o baixo número de pacientes com FC transplantados em um período de 6 anos.

Finalmente, merecem menção algumas mudanças em nossa conduta após os dados preliminares do presente estudo. O cuidado com a hipervolemia no pós-transplante imediato foi substancialmente reforçado com dados não só objetivos como locais, ganhando importância extra junto aos grupos de anestesiologia e terapia intensiva. A constatação de considerável incidência de complicações abdominais, principalmente perfurações decorrentes de pseudo-obstrução colônica, transformaram a colonoscopia precoce em importante estratégia terapêutica, diminuindo dramaticamente o índice de complicações mais graves que demandem tratamento cirúrgico.

6. ANEXO

6.1. Artigos publicados no período da pós-graduação

1. MACHUCA TN, CAMARGO SM, CAMARGO JJP. Traqueostomia: Como, Quando e Por que. e-JBCT (Jornal Brasileiro de Cirurgia Torácica) 2007; 1 (1): 24-36.
2. MACHUCA TN, GOMES BM, FELICETTI JC, CAMARGO SM, CARDOSO PFG, CAMARGO JJP. Pneumotórax Catamenial: Endometriose diafragmática tratada por cirurgia vídeo-assistida. e-JBCT 2007; 1 (1): 16-23.
3. CAMARGO JJP, CAMARGO SM, SCHIO SM, MACHUCA TN, PERIN FA. Hyperacute rejection following single lung transplantation: a case report. Transplant Procc 2008; 40 (3): 867-9.
4. CAMARGO JJP, CAMARGO SM, MACHUCA TN, WAGNER P. Intraoperative removal of a knotted Swan-Ganz catheter during lung transplantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7 (5): 861-2.
5. CAMARGO JJP, CAMARGO SM, MACHUCA TN, PERIN FA. Round pneumonia: a rare condition mimicking bronchogenic carcinoma. Case report and review of the literature. São Paulo Med J 2008; 126(4): 236-8.
6. CAMARGO JJP, CAMARGO SM, MACHUCA TN, PERIN FA, SCHIO SM, FELICETTI JC. Surgical maneuvers for the management of bronchial complications in lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34(6): 1206-9.
7. CAMARGO SM, MACHUCA TN, MOREIRA ALS, SCHIO SM, MOREIRA JS, CAMARGO JJ. Multiple synchronous bronchial carcinoid tumors: Report of a case. Thorac Cardiovasc Surg 2009; 57(1): 58-60.

8. FILOMENO LTB, CAMPOS JRM, MACHUCA TN, das NEVES-PEREIRA JC, TERRA RM. Prosthesis for open pleurostomy (POP): Management for chronic empyemas. *Clinics* 2009; 64(3): 203-8.
9. CAMARGO JJ, MACHUCA TN, CAMARGO SM, SCHIO SM, BELLO RM. Synchronous pulmonary and liver nodules in a patient with previous bronchogenic carcinoma: The importance of histological diagnosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(6): 602-5.
10. REMOLINA CEM, CAMARGO JJ, FELICETTI JC, MACHUCA TN, GOMES BM, MELO IA. Post-intubation tracheal injury: Report of three cases and literature review. *J Bras Pneumol* 2009; 35(8): 809-13.
11. NEUMANN J, SCHIO S, TARRASCONI H, BORTOLOTTA A, COSTA C, MACHUCA T, et al. Bortezomib in lung transplantation: a promising start. *Clin Transpl* 2009; 421-4.
12. MELO IA, CAMARGO Jde J, GOMES Bde M, CABRERA GA, MACHUCA TN. Isolated mediastinal cystic lymphangioma. *Rev Port Pneumol* 2009; 15(4): 697-703.
13. CAMARGO JJ, CAMARGO SM, MACHUCA TN, BELLO RM. Large pulmonary artery pseudoaneurysm owing to lung carcinoma. *J Thorac Imaging* 2010; 25(1): W4-5.
14. CAMARGO JJ, MACHUCA TN, CAMARGO SM, LOBATO VF, MEDINA CR. Surgical treatment of benign tracheo-oesophageal fistulas with tracheal resection and oesophageal primary closure: is the muscle flap really necessary? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(3): 576-80.
15. NEUMANN J, TARRASCONI H, BORTOLOTTA A, MACHUCA TN, CANABARRO R, SPORLEDER H, et al. Acute humoral rejection in a lung transplant recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation* 2010; 89(1): 125-6.

16. MACHUCA TN, CARDOSO PF, CAMARGO SM, SIGNORI L, ANDRADE CF, MOREIRA AL, MOREIRA Jda S, FELICETTI JC, CAMARGO JJ. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Cancer* 2010; 70(2): 158-62.

6.1. Artigos aceitos no período da pós-graduação

1. MACHUCA TN, CAMARGO SM, SCHIO SM, LOBATO VF, SANCHEZ LB, PERIN F, FELICETTI JC, CAMARGO JJ. Lung transplantation for patients older than 65 years: Is it a feasible option? *Transplant Procc* 2011 *in press*.

2. MACHUCA TN, LOSSO MJ, CAMARGO SM, SCHIO SM, MELO IA, HOCHHEGGER B, FELICETTI JC, CAMARGO JJ. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: Single-center experience with no chylothorax. *Transplant Procc* 2011 *in press*.