

## Uma nova era no transplante pulmonar: medicina personalizada a pulmões doados

A new era in lung transplantation:  
an individualized approach to donor lungs

Marcelo Cypel

Desde o primeiro transplante pulmonar bem-sucedido, realizado em Toronto em 1983, houve muitos avanços técnicos. O que inicialmente era uma tentativa ousada é agora um procedimento de rotina no tratamento de pacientes com doença pulmonar terminal. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e no manejo de pacientes, um grande obstáculo ainda impede o sucesso irrestrito do transplante pulmonar: a oferta de pulmões doados de qualidade é insuficiente para suprir a crescente demanda, e um número cada vez maior de pacientes necessita desse procedimento que salva vidas. Atualmente, a maioria dos pulmões provenientes de doadores de múltiplos órgãos é considerada “danificada demais” para ser transplantada e é simplesmente rejeitada.<sup>(1)</sup> Os cirurgiões que realizam transplantes e os clínicos envolvidos nesses procedimentos têm grandes preocupações com o impacto da disfunção primária do enxerto (um processo de lesão pulmonar aguda que ocorre nas primeiras 72 h após o transplante pulmonar).<sup>(2)</sup> Por isso, a maioria dos centros de transplante adota critérios rigorosos para a seleção de doadores.<sup>(3)</sup> Entretanto, essa abordagem altamente seletiva apresenta dois grandes problemas<sup>(4)</sup>: até 30% dos candidatos a transplante morrem antes que um órgão compatível esteja disponível, e 15% de todos os que recebem transplantes apresentam grave disfunção primária do enxerto, não obstante o emprego de tais critérios. Duas abordagens inovadoras, ambas desenvolvidas nos últimos 5 anos, terão um impacto significativo na disponibilidade de pulmões doados para transplante e nos desfechos pós-transplante nos próximos anos<sup>(5)</sup>: o uso de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória e a perfusão pulmonar ex vivo (PPEV) normotérmica para reavaliar e recondicionar pulmões doados que foram inicialmente rejeitados. Espera-se que o uso de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória aumente o número total

de doadores de órgãos em pelo menos 20-30%, e a PPEV aumentará significativamente as taxas de aproveitamento de pulmões doados (ou seja, do total de pulmões disponíveis, a porcentagem de pulmões efetivamente utilizados para transplante).

O uso controlado de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória é um método pelo qual os órgãos podem ser colhidos de indivíduos que não preenchem os critérios para morte encefálica, após a suspensão (eletiva) dos tratamentos de suporte de vida. O uso descontrolado de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória ocorre quando o doador está morto ao chegar ao hospital ou morreu após ressuscitação malsucedida. Esta última prática é adotada principalmente na Espanha.<sup>(6)</sup> O uso controlado de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória tornou-se uma opção mais amplamente reconhecida para aumentar o número de órgãos disponíveis para transplante e, nos últimos anos, tem sido responsável por um grande aumento proporcional do total de doadores de pulmão na América do Norte, na Europa e na Oceania. Embora tenha havido certo ceticismo quando pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória começaram a ser usados, vários estudos já demonstraram que os resultados obtidos em curto e longo prazo em pacientes que recebem tais pulmões são no mínimo equivalentes àqueles obtidos em pacientes que recebem pulmões de doadores-padrão (ou seja, doadores com morte cerebral).<sup>(7,8)</sup> Na verdade, sabe-se que a exposição ao meio inflamatório após a morte encefálica prejudica os pulmões, fato que poderia se traduzir em vantagem do uso de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada cardiocirculatória.<sup>(9)</sup>

No campo de transplante pulmonar, o advento da PPEV normotérmica é um avanço ainda mais empolgante que o uso de pulmões provenientes de doadores que sofreram parada

cardiocirculatória. Desde o desenvolvimento do transplante pulmonar clínico, os clínicos envolvidos em transplantes e os pesquisadores do tema buscam reduzir o dano e maximizar o tempo de preservação segura durante o armazenamento e transporte de pulmões doados. Avanços cruciais na preservação pulmonar, incluindo hipotermia, armazenamento de pulmões insuflados e lavagem com solução de dextrana com baixa concentração de potássio, culminaram no amadurecimento do transplante pulmonar, que se tornou padrão de tratamento para doença pulmonar terminal em todo o mundo. Entretanto, é limitada a capacidade da preservação hipotérmica de resgatar pulmões considerados inaproveitáveis, e, infelizmente, 85% dos pulmões doados o são. Portanto, houve uma mudança dramática do foco da preservação pulmonar, do adiamento da morte do órgão (por meio de hipotermia) à facilitação da avaliação, recuperação e regeneração dos pulmões antes da implantação. Isso levou ao surgimento da PPEV normotérmica como estratégia de preservação pulmonar. O primeiro uso da técnica na reavaliação da função de um pulmão proveniente de doador humano que sofreu parada cardiocirculatória foi descrito por Steen et al. em 2001.<sup>(10)</sup> Entretanto, a PPEV normotérmica só passou a ser amplamente utilizada após o estudo prospectivo *Toronto Lung Transplant Program*, que foi conduzido em 2011 e se tornou um marco.<sup>(11)</sup> Nos últimos anos, acumulou-se rapidamente significativa experiência clínica, e estão em andamento três ensaios clínicos prospectivos testando diferentes tecnologias. Mariani et al. realizaram uma excelente revisão de todos os estudos experimentais e clínicos sobre PPEV publicados até hoje.<sup>(12)</sup> Os autores também descreveram o progresso do uso da técnica no Brasil e observaram que os locais que mais podem se beneficiar do uso da PPEV são locais como o Brasil, onde há um considerável número de doadores de múltiplos órgãos, porém muito baixas taxas de aproveitamento de pulmões doados, devido à significativa variabilidade da proteção do pulmão doado de uma unidade de terapia intensiva para outra.

Embora a PPEV seja capaz de preservar pulmões de maneira eficaz, seu verdadeiro potencial reside em facilitar a reavaliação, recuperação e restauração de pulmões doados. O conceito de “centros especializados em reparo de órgãos”, envolvendo o uso de PPEV remota, surgiu e pode ter implicações significativas no

que tange à utilização e alocação de órgãos no futuro.<sup>(13)</sup> Finalmente, o desenvolvimento de estratégias de reparo pulmonar ex vivo para o amplo espectro de lesões em pulmões doados é uma área de pesquisa florescente e importante. É possível que o desenvolvimento de um arsenal de tratamento ex vivo, cuja complexidade varie de tratamentos farmacológicos (antibióticos, trombolíticos etc.) a terapia gênica e celular, permita que os clínicos abordem cada órgão doado de maneira personalizada (o reparo “personalizado” ou voltado especificamente às lesões de cada órgão doado), o que finalmente permitiria que os clínicos aproveitassem ao máximo o total de órgãos doados para transplante.

**Marcelo Cypel**  
Professor Assistente de Cirurgia,  
Divisão de Cirurgia Torácica,  
*Toronto General Hospital,*  
*Toronto Lung Transplant Program,*  
*University of Toronto,*  
Toronto, Canadá

## Referências

1. Klein AS, Messersmith EE, Ratner LE, Kochik R, Baliga PK, Ojo AO. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10(4 Pt 2):973-86. PMID:20420647. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03008.x>
2. 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. PMID:20354929. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249111>
3. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):28-38. PMID:19131528. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200808-098GO>
4. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Lung transplant waiting list: differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(6):563-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(99\)00002-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(99)00002-9)
5. Cypel M, Yeung JC, Keshavjee S. Novel approaches to expanding the lung donor pool: donation after cardiac death and ex vivo conditioning. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):233-44. PMID:21511086. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.02.003>
6. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J, et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(4):349-53. PMID:22306439. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.12.007>
7. Wigfield CH, Love RB. Donation after cardiac death lung transplantation outcomes. *Curr Opin Organ*

- Transplant. 2011;16(5):462-8. PMID:21897244. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e32834a99ac>
8. Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, Chambers D, Merry C, Glanville AR, et al. Excellent clinical outcomes from a national donation-after-determination-of-cardiac-death lung transplant collaborative. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2406-13. PMID:22823062. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04193.x>
  9. Kang CH, Anraku M, Cypel M, Sato M, Yeung J, Gharib SA, et al. Transcriptional signatures in donor lungs from donation after cardiac death vs after brain death: A functional pathway analysis. *J Heart Lung Transplant.* *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(3):289-98. PMID:21093300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2010.09.004>
  10. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet.* 2001;357(9259):825-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04195-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04195-7)
  11. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1431-40. PMID:21488765. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014597>
  12. Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM, Abdalla LG, Jatene FB. Ex vivo lung reconditioning: a new era for lung transplantation. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):776-85.
  13. Wigfield CH, Cypel M, Yeung J, Waddell T, Alex C, Johnson C, et al. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2838-44. PMID:23009140. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x>