



ARTIGO DE REVISÃO

Transplante pulmonar na infância*Lung transplant in children***José J. Camargo*, Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil****Resumo**

Objetivo: este artigo faz uma revisão dos principais aspectos relacionados com o transplante pulmonar na população pediátrica, e traz a experiência da equipe pioneira na realização do procedimento na América Latina.

Fontes de dados: foram utilizadas informações através de revisão bibliográfica, realizada por busca direta de artigos científicos e por pesquisa nas bases de dados Medline e Lilacs.

Síntese dos dados: o artigo é estruturado em tópicos, nos quais procura identificar as semelhanças e as diferenças com o transplante pulmonar do adulto. Discute os problemas específicos da criança transplantada e enfatiza uma situação específica, a do transplante pulmonar com doadores vivos aparentados.

Conclusões: os avanços observados no transplante pulmonar realizado em adultos, para tratamento de doenças pulmonares, parenquimatosas ou vasculares, têm sido transferidos, nos últimos anos, para a população pediátrica, com sucesso crescente.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S113-S122: transplante de pulmão, infância, indicações e resultados.

Abstract

Objective: this article presents a review of the main aspects related to lung transplant in children and shows the experience of the first medical team to perform this procedure in Latin America.

Sources: literature review of scientific articles, using the Medline and Lilacs databases.

Summary of the findings: the article was organized into topics. Similarities and differences regarding lung transplant in adults were identified. Specific problems presented by children subjected to transplant are discussed, and special emphasis is given to a specific situation: lung transplant with living related donors.

Conclusions: advances in adult lung transplant for the treatment of parenchymatous or vascular lung diseases have been successfully employed in the pediatric population during the last few years.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S113-S122: lung transplant, infancy, indications and results.

Introdução

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

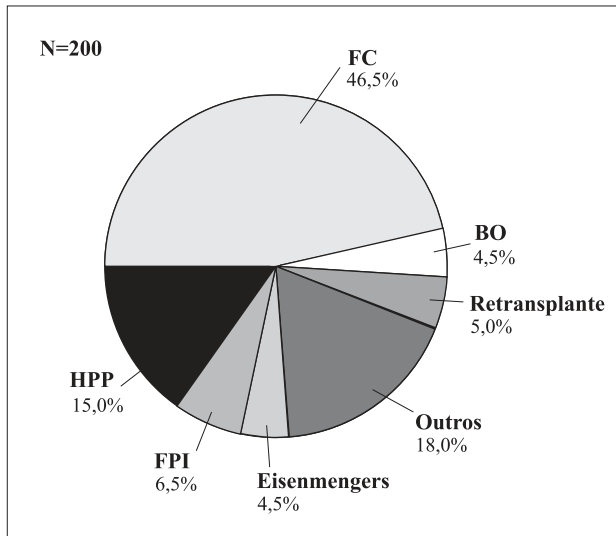
Com o desenvolvimento da técnica de transplante pulmonar unilateral e bilateral, indubitavelmente mais simples, e a demonstração de que as alterações cardíacas decorrentes de hipertensão pulmonar regrediam com a substituição dos pulmões doentes, o transplante cardiopulmonar se tornou menos freqüente,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

Atualmente, o transplante bilateral de pulmões é o mais empregado em pediatria, em parte porque a fibrose cística

* Professor Adjunto de Cirurgia Torácica da FFFCMPA – Porto Alegre, RS. Coordenador do Programa de Transplantes Pulmonares da Santa Casa de Porto Alegre. Pioneiro dos Transplantes Pulmonares na América Latina. Diretor do Centro de Transplantes de Órgãos da Santa Casa de Porto Alegre, RS (Hospital DomVicente Scherer).

é a indicação mais freqüente de transplante pediátrico, mas também porque há preocupação com o crescimento do enxerto e com a eventual subfunção de órgãos oriundos de doadores muito pequenos¹.

Outras indicações incluem fibrose pulmonar idiopática, hipertensão pulmonar primária ou secundária a defeitos cardíacos congênitos e uma variedade de doenças parenquimatosas menos freqüentes (Figura 1).



FC: fibrose cística, BO: bronquiolite obliterante, FPI: fibrose pulmonar idiopática, HPP: hipertensão pulmonar primária

Figura 1 - Análise de 200 casos consecutivos transplantados na *Cleveland Clinic* e no *Barnes Hospital*, em Saint Louis

Indicações

As indicações para transplante pulmonar na infância são genericamente semelhantes às do adulto², ou seja, um paciente com:

- insuficiência respiratória grave;
- irresponsiva a outras formas de tratamento clínico ou cirúrgico;
- expectativa de vida menor do que dois anos, compatível com o tempo projetado para permanência em lista de espera;
- sem outras co-morbidades, especialmente hepáticas, renais e do SNC;
- perfil psicológico e emocional compatível com as exigências de um procedimento de alta complexidade;
- condições socioeconômicas e familiares de suporte adequadas.

Contra-indicações relativas

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

Muitos centros de transplante consideram a necessidade de ventilação mecânica como uma contra-indicação relativa, mas a experiência de centros com experiência em transplante de crianças menores de 6 meses mostra que a maioria delas estava em ventilação mecânica, e que este fator não foi determinante do insucesso do transplante, mesmo diante desse grau de disfunção cardiopulmonar³.

Na experiência deste grupo, a disponibilização mais rápida de um doador, a partir da necessidade de ventilação mecânica, teve impacto na sobrevida, e, nesse sentido, a utilização de lobos de doadores vivos tem permitido salvar crianças com remotas chances de sobreviver, aguardando em listas de espera por doadores cadavéricos⁴.

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

Fibrose cística

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

- $VEF_1 < 20\%$ previsto pós-broncodilatador para adultos, e $< 30\%$ do previsto para crianças ou mulheres de qualquer idade;
- hipoxemia de repouso ($PaO_2 < 55-60$ mmHg);
- hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg);
- hipertensão pulmonar secundária importante ($PMAP > 35$ mmHg ou $PSAP > 45$ mmHg);
- perda de peso de difícil controle, apesar de manejo agressivo (sonda naso-entérica, jejunostomia, etc.);
- internações repetidas por infecções mais freqüentes e de difícil manejo, sugerindo perda de controle da doença.

A fibrose cística representa, nos países desenvolvidos, a principal indicação de transplante pulmonar, dada a maior prevalência da doença entre os anglo-saxões. Alguns critérios de exclusão de potenciais candidatos não são consensuais, como, por exemplo, a colonização por *Burkholderia cepacia*, que alguns serviços consideram um elemento de alto risco, a ponto de descartar a indicação de transplante, enquanto outros centros, igualmente experientes, não conseguem demonstrar nenhuma diferença significativa na evolução em função da presença desse colonizante. Uma situação idêntica se observa em relação à colonização por *Aspergillus*.

De forma diferente, o envolvimento de outros órgãos, como o pâncreas e o fígado, podem determinar aumento do risco pós-operatório, e, eventualmente, impõe a necessidade de transplante conjugado de pulmões e fígado, um procedimento de exceção, mas que já começa a prosperar em vários centros especializados⁵.

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

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

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

Fibrose pulmonar

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

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

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

A necessidade crescente de oxigênio e a perda gradual de peso são elementos importantes a apontar a gravidade da situação e a apressar a indicação do transplante.

Nos pacientes portadores de fibrose comprometendo os pulmões de maneira simétrica, o que é o mais freqüente, prefere-se transplantar o pulmão esquerdo, pela maior facilidade de adequação espacial do novo órgão, colocado em uma cavidade pleural retraída, para acompanhar a redução de tamanho do órgão fibrótico. Sem a oposição do fígado, o transplante do pulmão esquerdo determina uma rápida descida do hemidiafragma, com expansão completa do órgão normal recém implantado.

A escolha do lado, entretanto, será sempre definida pela menor participação funcional de um determinado pulmão, determinado na avaliação inicial, através da cintilografia perfusional (Figura 2).

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

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

De qualquer maneira, a necessidade de CEC é definida no intra-operatório, por ocasião do clampeamento da artéria pulmonar para a pneumonectomia correspondente. Como o uso de circulação extracorpórea aumenta a morbidade e mortalidade, várias manobras têm sido sugeridas para tentar evitá-la e, entre elas, o uso de óxido nítrico, desde o início da anestesia, tem-se mostrado eficiente em muitos casos. Quando, apesar do óxido nítrico, a pressão sistólica na artéria pulmonar, depois do clampeamento, ultrapassa 60 mmHg, a recomendação é a de colocar o paciente em CEC, para prevenir o edema do pulmão nativo, inevitável quando se mantém esse nível pressórico durante o tempo da pneumonectomia e do implante do enxerto. Além disso, muitos pacientes com este nível de pressão, agudamente instalado pelo clampeamento da artéria pulmonar, desestabilizam hemodinamicamente, com o surgimento de hipotensão, taquicardia, arritmias e dessaturação, tornando a CEC imperativa. A disponibilização de máquinas modernas, que permitam inclusive a hemofiltração, com retirada de volume no final do procedimento, é considerada fundamental para atenuar os riscos da circulação extracorpórea.

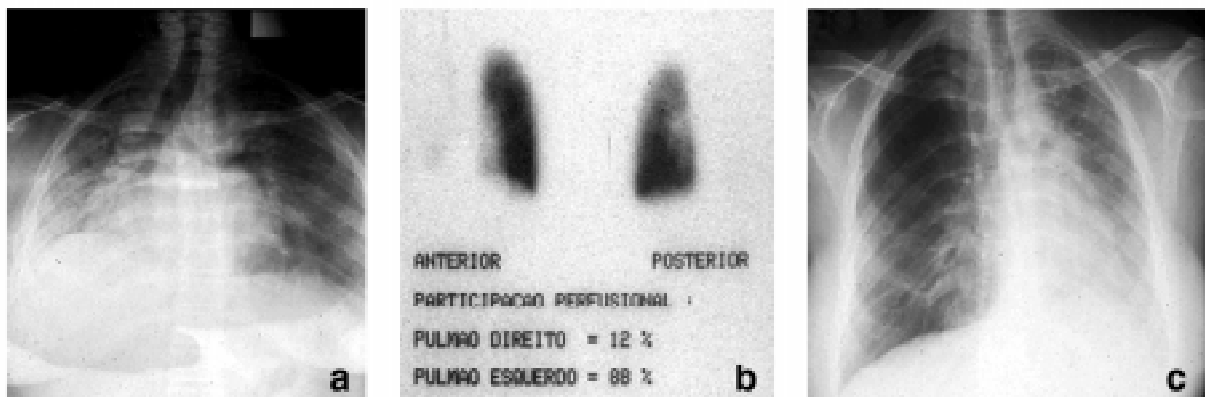


Figura 2 - a) Paciente feminina de 12 anos, com fibrose pulmonar idiopática, com 4 anos de evolução, dependente de O₂ há 18 meses. b) Cintilografia pulmonar perfusional demonstrando que o pulmão direito contribui com apenas 12%. c) Controle radiológico um ano pós-transplante unilateral à direita

Comparativamente, os pacientes que utilizam CEC permanecem mais tempo em ventilação mecânica no pós-operatório, com um desmame mais lento do que os pacientes que não necessitaram de CEC.

Hipertensão pulmonar

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

A maior morbimortalidade do transplante por hipertensão pulmonar primária (HPP) e os resultados, a médio e longo prazo inferiores às outras doenças tratáveis com transplante pulmonar, têm estimulado a busca de soluções clínicas alternativas para esta doença. Depois de definido que o uso de anticoagulação aumenta a expectativa de vida desses pacientes, houve importantes avanços com o uso de drogas vasodilatadoras, inicialmente os bloqueadores de cálcio e, mais recentemente, a prostaciclina⁶.

Numa revisão recente de hipertensão pulmonar primária em crianças⁷, ficou demonstrado que a expectativa de vida em 5 anos é de 97% versus 35% entre os respondedores e os não respondedores ao uso de bloqueadores de cálcio. Por outro lado, o uso de prostaciclina por infusão venosa contínua, nas crianças para as quais os bloqueadores tinham falhado, determinou uma expectativa de vida em 5 anos de 92%, comparado com apenas 29% para as crianças que não responderam à prostaciclina, ou não tinham a droga disponível. Esse mesmo trabalho demonstrou que os números alcançados com a prostaciclina IV eram comparáveis aos obtidos com o transplante em 3 anos de seguimento.

Antes do advento da prostaciclina de infusão contínua, 30-40% dos pacientes com HPP morriam em lista de espera. Esta nova terapia virtualmente eliminou essa situação dramática, e coloca o transplante não como solução ab

initio, mas como uma alternativa cogitável para os pacientes não respondedores da terapia vasodilatadora, ou para aqueles que, depois de uma resposta inicial, deixaram de responder satisfatoriamente. Há muitos relatos de casos e estudos sugerindo que possa haver um maior sucesso da terapêutica da HPP quando utilizamos drogas em associação, como, por exemplo, a utilização de prostaciclina e sildenafil, principalmente quando o paciente não responde isoladamente a alguma delas, ou desenvolve tolerância à mesma. Para a conclusão final, entretanto, dependemos ainda de mais estudos nesse sentido. O que se pode afirmar com segurança, no momento atual, é que o transplante de pulmão deixou de ser a primeira opção terapêutica nos portadores de hipertensão pulmonar, reservando-se essa modalidade terapêutica aos pacientes que não responderam à terapia vasodilatadora, ou àqueles que deixaram de responder depois de algum tempo de tratamento.

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

- classe III ou IV na NYHA;
- falta de resposta ao uso regular de vasodilatadores;
- PMAP > 80 mmHg;
- índice cardíaco < 2,5 l/seg/m²;
- pressão em átrio D > 10 mmHg;
- saturação venosa < 63%.

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

perfusão continuará se fazendo quase exclusivamente no pulmão transplantado, o que implicará em dessaturação grave por *shunt* severo. Isso se deve à rigidez da rede vascular do pulmão nativo, que determina que, devido à menor resistência, o fluxo sanguíneo se faça predominantemente no pulmão transplantado, mesmo na presença de eventuais disfunções do enxerto⁸.

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

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

Transplante lobar

A experiência pioneira de Starnes⁹ buscou solucionar uma dificuldade importante, a de se obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos. Como o doador pediátrico é ainda mais raro, e há uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante lobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma proposta ousada e inteligente.

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

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

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

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

O segundo item, o da compatibilização de tamanho, é essencial, visto que, se implantados órgãos maiores do que a cavidade torácica do receptor, podem ocorrer problemas

hemodinâmicos graves, decorrentes de compressão cardíaca¹⁰. Por outro lado, a experiência com redução do volume dos lobos a serem implantados resultou mal sucedida, porque implica em hematomas no lobo, que tendem a se expandir por efeito da anticoagulação indispensável na CEC, e certamente comprometem a função inicial dos lobos implantados.

Uma pequena discrepância para menos é até desejável, quando o receptor apresenta algum grau de hiperinsuflação pulmonar pela doença de base.

A relação tórax receptor/lobo inferior de cada um dos doadores potenciais pode ser definida, com precisão quase matemática, com a tomografia helicoidal com volumetria, conforme técnica desenvolvida no nosso serviço¹¹, que traça uma linha no meio da zona de maior rarefação vascular visualizada na CT e, com isso, identifica o plano cissural e estabelece os limites geográficos do lobo e, a seguir, calcula o seu volume, o qual é comparado com o da caixa torácica do receptor (Figura 3).

A avaliação dos doadores se completa com uma extensa avaliação clínico-laboratorial que confirme a higidez de cada candidato e inclua avaliação funcional pulmonar completa, descartando-se os doadores potenciais com capacidade pulmonar total abaixo de 85% do previsto.

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

A técnica proposta por Starnes⁹ utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes (pai e mãe na maioria das vezes), para substituir, respectivamente, um e outro pulmão (Figura 4).

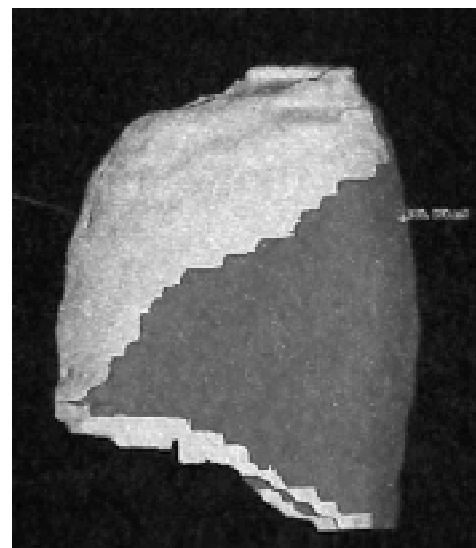


Figura 3 - Volumetria do lobo inferior esquerdo estabelecida pela CT helicoidal

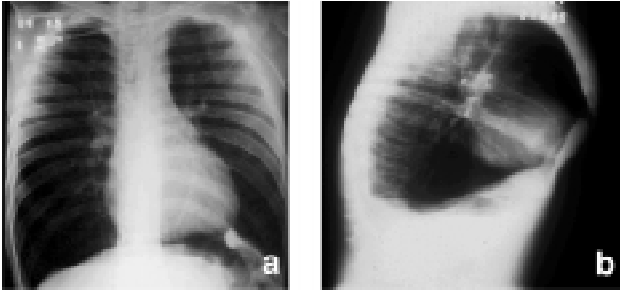


Figura 4 - a) Radiogramas em F e P de menino de 12 anos com bronquiolite obliterante e hiperinsuflação severa. FEV1: 12% do previsto. **b)** Controle radiológico 2,5 anos depois do transplante bilobar (lobos inferiores de pai e mãe). Paciente com vida normal. FEV1: 97% do previsto (durante este período o paciente cresceu 13cm, e a capacidade vital aumentou 290ml)

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

Do ponto de vista técnico, o transplante é feito de forma seqüencial, em três salas cirúrgicas paralelas, com lobectomia inferior esquerda do primeiro doador e pneumonectomia correspondente do receptor, realizadas simultaneamente, para que o tempo de isquemia seja o mais curto possível. O lobo removido do doador é preservado na bacia, usando-se um modelo de insuflação e perfusão que simula perfeitamente a preservação no doador cadavérico.

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

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

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

A evolução pós-transplante bilobar

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

- a operação sobre os doadores tem sido realizada com a morbidade presumível de uma lobectomia, com o benefício de que o paciente é absolutamente hígido. Na experiência de Saint Louis, as complicações pós-cirúrgicas dos doadores foram mais freqüentes¹², mas o grupo mais experiente em transplante lobar tem relatado poucas intercorrências (*flutter*, reintervenção por san-

gramento, persistência do escape de ar por mais de 5 dias) e sem implicações na recuperação final do paciente¹⁷;

- o transplante deve ser bilobar, pois um lobo isolado oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações freqüentes, como injúria de reperfusão, rejeição aguda e infecção, entre outros¹⁴;
- os episódios de rejeição aguda no pós-operatório são freqüentes e podem ser intensos, apesar do grau de parentesco, o que se atribui à grande competência imunológica, característica da infância, especialmente depois dos 3 anos de idade. Entretanto, como o manejo da rejeição aguda com as drogas atuais tem sido efetivo, este comportamento não chega a interferir com a evolução;
- como temos, nessa circunstância, dois doadores, as rejeições agudas, em 30% dos casos, são unilaterais ou, quando bilaterais, assimétricas, demonstrando que o organismo do receptor tende a reconhecer os órgãos transplantados como estranhos, de maneiras diferentes e em tempos diferentes. Quando as rejeições comprometem ambos os lobos ao mesmo tempo, e com a mesma intensidade, o comprometimento funcional pode ser severo (Figura 5);
- o achado tardio de bronquiolite obliterante, que sabidamente é uma manifestação de rejeição crônica, é muito raro nesse grupo, em que os doadores são obrigatoriamente familiares. Na experiência de Starnes, a comparação entre transplantados com doadores vivos e transplantados com doadores cadavéricos, em termos de sobrevida, foi amplamente favorável ao primeiro grupo. A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco certamente tem participação expressiva nos resultados tardios. Enquanto nos transplantes convencionais a expectativa de sobrevida em 5 anos é de apenas 50%, com doadores vivos relacionados, a expectativa de vida sobe para 72%, em 5 anos;
- o grupo de Starnes^{15,16} comparou 14 transplantados, com doadores vivos, com 11 transplantados com doadores cadavéricos e verificou que os episódios de rejeição aguda e as provas funcionais pulmonares (VEF₁ e FEV_{25-75%}) eram comparáveis nos dois grupos em um ano, mas, em 24 meses, as diferenças eram ostensivas: enquanto no grupos dos doadores vivos não havia nenhum caso de bronquiolite obliterante (BO), no grupo de doadores cadavéricos, 86% dos pacientes tinham algum indício de bronquiolite. O relato ulterior da experiência desse grupo, ampliada para 53 casos, revelou a persistência das diferenças anteriormente observadas. A incidência baixíssima de BO, e o achado de infecção como principal causa de morte no grupo de doador vivo levou os autores a cogitarem de um esquema de imunossupressão mais leve e um regime de antibioticoterapia mais pesado neste grupo¹⁷. Os auto-

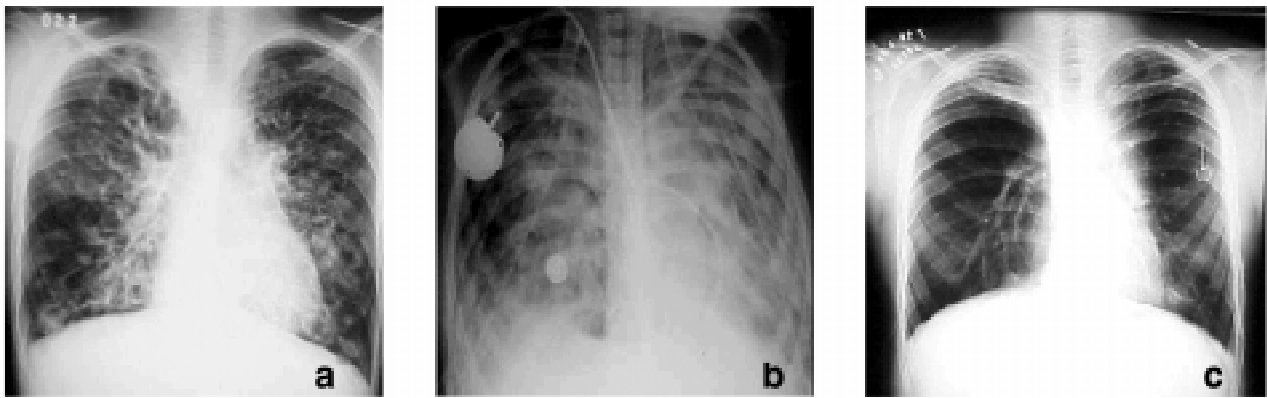


Figura 5 - a) Paciente masculino de 14 anos com fibrose cística severa. **b)** Rejeição aguda bilateral e simétrica no 9º pós-op. de transplante bilobar com doadores vivos (pai e mãe). **c)** Controle radiológico tardio (1 ano) com excelente resultado funcional (VEF₁: 107% do previsto)

res consideram o transplante pulmonar com doador vivo o procedimento ideal em crianças¹⁵;

- outro aspecto interessante é o crescimento do órgão transplantado, acompanhando o ritmo do receptor. A presença do hormônio do crescimento no receptor pediátrico explica porque um órgão maduro, colocado num receptor em desenvolvimento, retoma o crescimento¹⁹. A experiência de Ro et al.¹⁸ documentou o crescimento verdadeiro da via aérea em acompanhamento com tomografia computadorizada, demonstrando que os lobos implantados crescem, acompanhando o crescimento corporal do receptor.

Peculiaridades do transplante pulmonar em crianças muito pequenas

Apesar das previsíveis dificuldades de se obter doadores tão pequenos, já existem experiências incipientes com transplante pulmonar em crianças muito pequenas. Recentemente o grupo de Saint Louis²⁰ relatou a experiência com 19 pacientes transplantados com menos de seis meses de idade. Na maioria dos casos (13 pacientes), a enfermidade era parenquimatosa, enquanto que os 6 restantes eram portadores de doença vascular pulmonar. Todos foram submetidos a transplante bilateral, e ainda que a mortalidade cirúrgica tenha sido mais alta (32% ou 6/19 pacientes) do que a observada nas crianças maiores, a sobrevida tardia foi comparável à dos demais grupos pediátricos (44% em um seguimento máximo de 6 anos).

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

A evolução pós-operatória

Os dados coletados do Registro Internacional do Transplante de Pulmão de Saint Louis²¹ demonstraram que as crianças evoluem tão bem quanto os adultos, com sobrevida de 67% no primeiro ano, e de 57% no segundo ano, com pequenas oscilações de um centro para outro. O grupo de Saint Louis não conseguiu demonstrar diferença de risco, quando comparou crianças com mais ou com menos de 3 anos de idade por ocasião do transplante²².

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

A rejeição aguda é freqüente em crianças, tanto quanto em adultos, ainda que, aparentemente, menos prevalente em crianças menores de 3 anos de idade^{22,23}.

Os episódios de rejeição são mais freqüentes nos primeiros seis meses de evolução, mas podem ocorrer em qualquer momento.

A incidência de rejeição crônica ou de bronquiolite obliterante também (BO) é alta em crianças. Os grupos de Saint Louis e Pittsburgh, que encontraram 24% e 50% de BO em adultos, descreveram essa complicação tardia em 27% e 18% dos pacientes pediátricos transplantados^{22,24}. Por outro lado, não são claras as razões dos altos índices de BO pós-transplante cardiopulmonar por fibrose cística, que têm sido descritos em até 48% dos casos acompanhados em 3 anos²⁵, ainda que a má absorção da ciclosporina em fibrose cística e os fatores naturais do crescimento tenham sido considerados como eventuais responsáveis por índices mais elevados de rejeição crônica.

O nível de atividade e a qualidade de vida costumam ser ótimos pós-transplante pulmonar em crianças. A avaliação funcional pulmonar costuma alcançar o pico de excelência

em seis meses. Na experiência de Pittsburg, apenas dois dos 26 sobreviventes não retornaram à atividade física normal²⁴, e 21 dos 22 sobreviventes da experiência inicial de Saint Louis estavam em condição ambulatorial⁴.

Complicações

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

Por razões ainda não bem entendidas, algumas infecções, como a do vírus sincicial, a do adenovírus, e a do vírus da parainfluenza podem causar infecções graves e eventualmente fatais.

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

O uso de ganciclovir profilático e, provavelmente, o emprego de imunoglobulina hiperimune para CMV podem retardar o início e diminuir a severidade da infecção por CMV²⁶.

À semelhança do que ocorre em adultos, ganciclovir é uma droga eficaz para as infecções por CMV, especialmente quando se apresentam como infecções isoladas. A associação com outros agentes, especialmente fúngicos, aumenta muito a mortalidade.

As infecções por *Aspergillus* são problemáticas em pacientes pediátricos. As fontes de contaminação incluem a inalação de fungos de ambientes contaminados, colonização de linhas de sutura, e colonização endógena da via aérea em pacientes com fibrose cística. A infecção pode se expressar por traqueobronquite, pneumonia, aspergiloma ou aspergilose invasiva. O uso profilático de anfotericina inalatória ou de itraconazole oral podem reduzir os riscos de infecção por *Aspergillus*.

Nos pacientes com fibrose cística, a habitual colonização da via aérea superior com bactérias gram-negativas aumenta o risco de contaminação do enxerto com estas bactérias, especialmente quando há algum tipo de injúria no órgão transplantado. Quando a evolução inicial é favorável, a regra é que o enxerto se mantenha estéril, mas com a presença de injúria de reperfusão, rejeição aguda ou infecções virais, aumenta muito o risco de proliferação bacteriana no órgão transplantado, a partir de germes da via aérea superior.

Uma situação semelhante se observa no pós-operatório tardio de fibrose cística, quando frequentemente se observa a negatificação do escarro pós-transplante, persistindo estéril por muitos meses ou anos, se a evolução for normal, mas

recolonizando precocemente por pseudomonas, se surgirem indícios de bronquiolite obliterante.

As complicações brônquicas, como era de se esperar, pelo menor calibre da via aérea no paciente pediátrico, são ligeiramente mais frequentes nessa população, manifestando-se como estenoses cicatriciais ou broncomaláceas. A broncomalácea, ainda que pouco frequente em crianças, é de difícil manejo devido à tendência oclusiva da via aérea de pequeno calibre, especialmente na expiração. Dilatações repetidas e, menos frequentemente, o uso de *stents* brônquicos podem ser necessários²⁷.

Peculiaridades do transplantado pediátrico

A primeira distinção que precisa ser feita é entre os pacientes pediátricos com menos ou com mais de 3 anos de idade. Na experiência do Barnes Hospital²², as crianças menores de 3 anos de idade rejeitam menos que as outras, e, entre elas, não foi observado casos de bronquiolite obliterante por rejeição crônica.

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

A maioria das crianças ainda não teve contato com o vírus Epstein-Barr (EBV), o que implica em risco aumentado dessa infecção viral, se receberem um órgão de um doador positivo, e presumivelmente uma maior probabilidade de desenvolverem doença linfoproliferativa no futuro. Nas experiências de St. Louis e Pittsburgh, a ocorrência de doença linfoproliferativa foi de 9% e 22%, respectivamente^{22,24}. O sítio primário mais frequente é o órgão transplantado, mas outras localizações, como o SNC, têm sido descritas. Um aspecto interessante dessas experiências é o relato de que, além da infecção primária com Epstein-Barr, muitas crianças receberam imunossupressão aumentada com agentes citolíticos, o que parece favorecer essa complicação tardia. Do mesmo modo, a experiência ainda incipiente com tacrolimus sugere que com essa droga a incidência de doença linfoproliferativa seja mais comum do que com a ciclosporina²⁸.

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

mentos e de pneumotórax é mais comum em pacientes pediátricos²⁷.

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

Problemas específicos da fibrose cística

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

- a insuficiência pancreática e a decorrente má absorção de alimentos determina que muitos pacientes apresentem osteoporose, que tenderá a se agravar com o uso diário de prednisona no pós-transplante. Compressão medular e fraturas patológicas poderão representar graves dificuldades nesses pacientes²⁹;
- a tendência à obstrução intestinal, também atribuída à insuficiência pancreática, costuma se agravar no pós-transplante, pela imobilidade do paciente, pelo uso de sedação com narcóticos e pela redução da motilidade intestinal determinada pela azathioprina. A profilaxia e o reconhecimento precoce dessa complicação evitará a perfuração intestinal e cirurgias desnecessárias e arriscadas;
- a colonização inevitável da via aérea do paciente cístico com *P. aeruginosa* e germes afins determina um risco adicional de infecção do enxerto por essas bactérias. Alguns centros, como por exemplo, o de Toronto, considera a colonização prévia por *Burkholderia cepacia* uma contra-indicação absoluta para o transplante³⁰. Outros centros não chegam ao extremo de contra-indicar, mas admitem que a presença desse colonizante aumenta a morbimortalidade no pós-transplante precoce. Outros microrganismos, como *Stenotrophomonas maltophilia* (Xanthomonas), *Alcaligenes xylosoxidans* e *Aspergillus fumigatus*, freqüentemente persistem no epitélio respiratório da traquéia e dos seios da face, e representam um grande desafio terapêutico no paciente imunodeprimido;
- a tendência à cronificação da sinusite pelos germes acima mencionados encarecem a importância de uma preparação adequada no pré-transplante, através de sinusotomias amplas e de um manejo agressivo com antibióticos no pós-transplante. Tem sido atribuído ao desequilíbrio imunológico provocado por sinusite crônica incontrolável a maior tendência à rejeição crônica, observada em pacientes transplantados por fibrose cística²², visto que a inflamação sistêmica pode alterar o metabolismo do P-450 de medicações imunossupressoras, especialmente da ciclosporina A;
- outros problemas decorrem das dificuldades de absorção das drogas, e exigem estratégias diferenciadas nes-

ses pacientes. Não está claro se a ciclosporina e o tacrolimus têm um metabolismo diferente na fibrose cística, mas a eliminação da prednisona é mais rápida, e muitos antibióticos, especialmente os aminoglicosídeos, devem ser administrados em doses mais altas e com intervalos menores do que os recomendados nos outros transplantados;

- a absorção da ciclosporina, dificultada na formulação inicial, melhorou significativamente com o desenvolvimento da nova apresentação chamada Neoral (Sandoz, East Hanover, NJ), uma microemulsão melhor absorvida em todos os pacientes, incluindo os císticos;
- presumivelmente pela grande variabilidade de absorção da ciclosporina, os císticos têm maior chance de complicações neurológicas no pós-transplante do que os outros pacientes³¹.

Acompanhamento do transplantado pediátrico em longo prazo

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

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

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

Periodicamente o paciente deve retornar ao centro de transplante para revisões regulares, biópsia transbrônquica de controle e eventuais ajustes nas drogas de manutenção da imunossupressão. Depois de 6 meses, é comum que se tenha definido o perfil do transplantado como rejeitador ou não rejeitador. Em função desses elementos, se poderá eventualmente reduzir as drogas, buscando a posologia ideal que assegure profilaxia de rejeições, com o mínimo de paraefeitos.

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

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

Conclusões

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

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

Referências bibliográficas

1. Stillwell PC, Mallory GB. Pediatric lung transplantation. *Clin Chest Med* 1997;18:405-14.
2. Kurland G. Pediatric lung transplantation: Indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:277-85.
3. Bridges ND, Mallory GB, Huddleston CB, Canter CE, Spray TL. Lung transplantation in infancy and early childhood. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:895-902.
4. Spray TL, Mallory GB, Canter CB, Huddleston CB. Pediatric lung transplantation: Indication, techniques, and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:990-1000.
5. Couetil JP, Houssin DP, Soubrane O, Chevalier PG, Dousset BE, Loulmet D, et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis: a 41/2 -year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:1415-23.
6. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in Pulmonary vascular resistance with long-term Epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*, 1998;338:273-7.
7. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:331-45.
8. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafyllou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: Rational and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:785-91.
9. Starnes VA, Marshall SE, Lewiston NJ, Theodore J, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Surg* 1991;26:434-8.
10. Kern JA, Tribble CG, Flanagan TL, Chan BB, Scott WW, Cassada DC, et al. Growth potential of porcine reduced-size mature pulmonary lobar transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1330-2.
11. Irion K, Camargo JJ, Porto NS, et al. Helicoidal computer tomography measurement of lung volume for in vivo lung transplantation: determination of compatibility of donors inferior lobes and receptors lungs with 3D surface rendering, *ATS 2002, 98th International conference*. Atlanta; 2002.
12. Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Schuller D, Cooper JD, et al. Perioperative complications after living donor lobectomy *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:909-15.
13. Mallory GB, Cohen AH. Donor considerations in living related donor lung transplantation. *Clin Chest Med*. 1997;18:239-44.
14. Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR, Wells WJ, Starnes VA. Living related donor lobectomy for bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1423-8.
15. Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM, et al. comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2279-83.
16. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112: 1284-91.
17. Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Szmuszkovicz JR, Barr ML, Starnes VA. Bronchiolitis obliterans is not the primary cause of death in pediatric living donor lobar lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:491-6.
18. Ro PS, Bush DM, Kramer SS, Mahboubi S, Spray TL, Bridges ND. Airway growth after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:619-24.
19. Cohen AH, Mallory GB Jr, Ross K, White DK, Mendeloff E, Huddleston CB, et al. Growth of lungs after transplantation in infants and in children younger than 3 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1747-51.
20. Huddleston CB. Surgical complications of lung transplantation in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;15:296-304.
21. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fioll B, Daily OP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official report—1996. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:655-74.
22. Sweet SC, Spray TL, Huddleston CB, Mendeloff E, Canter CE, Balzer DT, et al. Pediatric lung transplantation at St. Louis Children's Hospital, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1027-35.
23. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: lung transplant study group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1-15.
24. Noyes BE, Kurland G, Orenstein DM, Fricker FJ, Armitage JM. Experience with pediatric lung transplantation. *J Pediatr* 1994;124:261-8.
25. Whitehead BF, Rees PG, Sorensen K, Bull C, Fabre J, de Leval MR, et al. Results of heart-lung transplantation in children with cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:1-6.
26. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992;101:1056-9.
27. Huddleston CB, Sweet SC, Mallory GB, Hamvas A, Mendeloff EN. Lung transplantation in very young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:796-804.
28. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM, et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:524-9.
29. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:103-11.
30. Snell GI, de Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR. Pseudomonas cepacia in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993;103:466-71.
31. Goldstein LS, Haug MT 3rd, Perl J 2nd, Perl MK, Maurer JR, Arroliga AC, et al. Central nervous system complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(2):185-91.

Endereço para correspondência:

Dr. José Jesus de Camargo

Rua Mostardeiro, 333 – conj 516 – Moinhos de Vento

CEP 90430-001 – Porto Alegre, RS

E-mail: jcamargo@plug-in.com.br