

TRANSPLANTE PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

LUNG TRANSPLANTATION IN CYSTIC FIBROSIS

Fábio Munhoz Svartman¹, Cristiano Feijó Andrade²,
Amarílio Vieira de Macedo Neto^{1,2}

RESUMO

A progressão do acometimento pulmonar e a evolução para insuficiência respiratória são responsáveis por importante morbimortalidade em pacientes com fibrose cística. O transplante pulmonar está consolidado como tratamento de escolha para diversas pneumopatias em estágios terminais e vem sendo realizado em pacientes com fibrose cística avançada desde a década de 1980. A seleção de pacientes candidatos ao transplante envolve a análise cuidadosa de parâmetros clínicos, fisiológicos e laboratoriais, com atenção a fatores conhecidos de mau prognóstico como: piora acentuada e acelerada da função pulmonar, aumento da frequência e gravidade das exacerbações, desnutrição, diabetes melito, hemoptise volumosa, pneumotórax, hipoxemia e hipercapnia em ar ambiente, hipertensão pulmonar e distância reduzida no teste de caminhada de seis minutos. Embora o tema ainda gere controvérsias, a maioria dos centros transplantadores contraindica o transplante para portadores de *Burkholderia cepacia*. A presença de outros germes colonizantes no escarro, ainda que com perfil adverso de sensibilidade aos antibióticos, não costuma impedir a realização do transplante em pacientes com fibrose cística. A avaliação pré-transplante nesta população segue os mesmos padrões das demais indicações, com atenção especial ao suporte nutricional, ao perfil microbiológico e à evolução recente do contexto clínico global e da função pulmonar. Os resultados do transplante pulmonar bilateral na fibrose cística são em regra superiores aos das demais indicações.

Palavras-chave: Fibrose cística; transplante pulmonar; imunossupressão

ABSTRACT

Progressive involvement of the lungs and the development of respiratory failure are major causes of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis. Lung transplantation is a well-established treatment for several end-stage respiratory diseases and it has been successfully performed in cystic fibrosis patients since the 1980's. Patient selection involves careful analysis of clinical, physiologic and laboratorial parameters, with special consideration of well-known adverse prognostic factors such as: accelerated loss of lung function, increase in frequency and severity of exacerbations, poor nutritional status, diabetes mellitus, massive hemoptysis, pneumothorax, hypoxemia and hypercapnia while breathing room air, pulmonary hypertension, and reduced distance in the 6-minute walk test. Despite some controversy, most transplant centers refuse patients with *Burkholderia cepacia* for transplantation. Other colonizing pathogens, even with extensive antibiotic resistant patterns, do not, in general, preclude the procedure in patients with cystic fibrosis. Pre-transplant evaluation of this population is similar for other indications, with special attention to nutritional support, microbiological profile analysis and recent changes of the clinical context and lung function. The results of bilateral lung transplantation for cystic fibrosis are generally better than for other indications.

Keywords: Cystic fibrosis; lung transplantation; immunosuppression

Rev HCPA 2011;31(2):238-242

Apesar dos importantes avanços no tratamento da fibrose cística obtidos nas últimas décadas e da consequente melhora da expectativa de vida dos pacientes, a progressão do acometimento pulmonar e sua evolução para insuficiência respiratória ainda são os grandes responsáveis pela morbimortalidade desta população (1,2).

O transplante pulmonar foi realizado pela primeira vez em 1963 e consolidou-se como alternativa de tratamento para as pneumopatias terminais a partir da década de 1980 devido aos avanços da terapia imunossupressora e dos cuidados intensivos pós-operatórios. Os primeiros casos de transplante com sucesso em pacientes com fibrose cística datam de 1983 (transplante cardiopulmonar) e 1987 (transplante pulmonar isolado) (3-5). Atualmente a fibrose cística

é a terceira maior indicação de transplante pulmonar em adultos (atrás apenas da DPOC e da fibrose pulmonar idiopática), sendo responsável por cerca de 16% do total de transplantes realizados a cada ano. Se considerarmos isoladamente a estatística de transplantes bilaterais, a fibrose cística divide a primeira posição com a DPOC. Na população pediátrica, a fibrose cística é a indicação mais frequente de transplante pulmonar, representando cerca de 55% dos casos na faixa entre 6 a 11 anos e 70% entre aqueles com 12 a 17 anos (6,7).

O número de transplantes pulmonares realizados a cada ano vem crescendo em todo o mundo, assim como o número de centros transplantadores (6). Seguindo esta tendência, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) estruturou sua equipe e, após estar plenamente

1. Grupo de Transplante Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. Serviço de Cirurgia Torácica, HCPA.

Contato: Fábio Munhoz Svartman. Email: fsvartman@hotmail.com. (Porto Alegre, RS, Brasil).

credenciado junto ao Ministério da Saúde, realizou com grande sucesso seu primeiro transplante pulmonar no ano de 2009.

Esta revisão destaca alguns dos principais tópicos relacionados ao transplante pulmonar em pacientes com fibrose cística, em particular o momento da indicação, as principais contraindicações e os resultados obtidos com o procedimento. Também resume a estratégia de avaliação pré-transplante pulmonar atualmente em prática no HCPA.

Quando considerar e quando indicar

Diversos fatores de mau prognóstico da fibrose cística são conhecidos, mas o momento exato para se considerar a avaliação da equipe de transplante ainda gera incerteza (5,6,8,9). Atenção especial deve ser dada ao acúmulo de fatores como: piora acentuada e acelerada da função pulmonar, aumento da frequência e gravidade das exacerbações, desnutrição, diabetes melito, hemoptise volumosa, pneumotórax recorrente e colonização por germes altamente virulentos. Outros importantes preditores de

mortalidade incluem: hipoxemia e hipercapnia em ar ambiente, hipertensão pulmonar e distância reduzida no teste de caminhada de seis minutos (7,8,10).

Como regra geral, tendo em vista o tempo de espera na lista, deve-se considerar o encaminhamento para avaliação pré-transplante para todo paciente com alto risco de óbito nos próximos 2 a 3 anos. Sabe-se que esta estimativa é difícil e tem um componente subjetivo de julgamento clínico. Contudo, esta impressão clínica da equipe assistente deve ser valorizada e nenhum critério deve, isoladamente, se sobrepor à mesma. Ao contrário, o processo de decisão quanto ao transplante envolve não só a análise cuidadosa dos parâmetros clínicos, fisiológicos e laboratoriais citados anteriormente, mas também a comunicação entre a equipe transplantadora e a equipe assistente, em especial no que se refere à evolução global do paciente nos últimos meses a anos. A Tabela 1 resume as indicações atualmente aceitas para avaliação pré-transplante e para inclusão na lista ativa.

Tabela 1 - Indicações para avaliação e indicação de transplante pulmonar na fibrose cística. Adaptado (8).

Indicações para encaminhamento/avaliação:

- VEF1 menor do que 30% do previsto ou em rápido declínio, especialmente em pacientes jovens do sexo feminino
- Exacerbação da doença pulmonar necessitando internação em UTI
- Aumento da frequência das exacerbações necessitando antibioticoterapia
- Pneumotórax refratário/recorrente
- Hemoptise recorrente não controlada por embolização

Indicações para listagem para transplante:

- Insuficiência respiratória dependente de oxigênio
- Hiperapnia
- Hipertensão pulmonar

CONTRAINDICAÇÕES

Além das contraindicações comuns às outras doenças pulmonares (tabela 2), deve-se sempre considerar o perfil de germes colonizantes em pacientes com fibrose cística avaliados para transplante. A decisão de contraindicar o transplante com base nesta avaliação microbiológica é em alguns aspectos controversa e as condutas variam de centro para centro. Sabe-se que os germes colonizantes e causadores de infecção antes do transplante são comumente encontrados em culturas nos pulmões implantados pouco tempo após o procedimento. Embora, por um lado, a imunossupressão pós-transplante seja fator de grande risco para infecção por estes patógenos, por outro, argumenta-se que a virulência destes em pulmões estrutural-

mente normais (transplantados) é muito menor. O impacto mais negativo parece estar relacionado às cepas pan-resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* e, em especial, aos germes do complexo *Burkholderia Cepacia* (5,7,11). Pacientes portadores de cepas pan-resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* apresentam desfechos pós-transplante piores do que os não-portadores (sobrevivência de 87% versus 97% em um ano e 58% versus 86% em cinco anos) (9). Estes são números superiores aos da maioria dos pacientes submetidos a transplante pulmonar por outras indicações, o que faz com que grande parte dos centros transplantadores não considere a presença de pseudomonas multirresistente uma contraindicação ao procedimento (5,9).

Tabela 2 - Contraindicações absolutas e relativas ao transplante pulmonar. Adaptado (8).

Contraindicações absolutas • Documentada má adesão ao tratamento e acompanhamento • Transtorno psiquiátrico ou psicológico associados com dificuldade de cooperação ou adesão • Falta de suporte social • Tabagismo, etilismo ou adição a outra substância nos últimos 6 meses • Neoplasia maligna nos últimos 2 anos (idealmente 5), exceto basocelular e espinocelular cutâneo • Disfunção avançada não-tratável de outro órgão (rim, fígado, coração); cardiopatia isquêmica não revascularizável ou associada à disfunção de VE • Infecções extrapulmonares crônicas (HBV, HCV e HIV). No caso de HCV, considerar transplante se não houver evidência de atividade • Deformidade torácica ou espinhal significativas Contraindicações relativas • Idade maior do que 65 anos • Instabilidade clínica ou estado crítico • Status funcional muito limitado, com pobre potencial de reabilitação • Colonização por germes multirresistentes ou altamente virulentos (bactérias, fungos, micobactérias) • IMC > 30 Kg/m² • Osteoporose grave ou sintomática • Ventilação mecânica • Outras comorbidades clínicas ainda não otimizadas: DM, HAS, doença péptica, DRGE, CI revascularizável

A evidência de mortalidade proibitivamente elevada no pós-transplante de pacientes portadores do complexo *Burkholderia Cepacia* provém de estudos anteriores à separação dos germes deste grupo em diferentes espécies (12,13). Atualmente, atribui-se a maior parte deste risco à *B. cenocepacia* (anteriormente designada *B. cepacia* genomovar III) e, em menor grau, à *B. gladioli* (14,15). Diversos centros ainda mantêm a restrição de transplante para portadores de todas as espécies relacionadas, mas a inclusão de pacientes com as variantes de menor virulência vem ganhando aceitação (11,16).

É relativamente frequente a presença de micobactérias não tuberculosas e de fungos como o *Aspergillus* em culturas de secreção respiratória de pacientes com fibrose cística avançada. Embora haja preocupação quanto ao desencadeamento de infecção invasiva por estes germes e não haja recomendação de consenso quanto a seu melhor manejo peri-transplante, sua presença não representa contraindicação formal ao procedimento. Também não há evidência de desfechos significativamente piores em portadores de *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Achromobacter xylosoxidans* (7).

Além das contraindicações específicas relacionadas aos agentes infecciosos citados acima, algumas outras situações prevalentes na fibrose cística podem gerar dúvida quanto à possibilidade de transplante. *Pleurodese prévia* para tratamento de pneumotórax espontâneo pode, em alguns casos, dificultar o procedimen-

to, mas não é suficiente para contraindicá-lo. Da mesma forma, *embolização de artéria brônquica* para tratamento de hemoptise não limita a indicação de transplante ou interfere em seus resultados. *Dependência de ventilação mecânica* deve ser vista com cautela. Se, por um lado, os desfechos do transplante em pacientes instáveis em ventilação mecânica invasiva são inaceitavelmente desfavoráveis, por outro, pacientes com insuficiência ventilatória crônica em uso adequado de ventilação mecânica não invasiva podem ter resultados altamente satisfatórios. *Desnutrição* é fator de mau prognóstico para fibrose cística de uma forma geral e também para pacientes transplantados. Embora não haja ponto de corte único, um índice de massa corporal menor de 17 Kg/m² é contraindicação no mínimo relativa e todo o esforço para otimização nutricional deve ser realizado antes do transplante (5,7).

O processo de avaliação pré-transplante

A dinâmica da avaliação de candidatos a transplante pulmonar com fibrose cística é, em geral, semelhante à das demais indicações. Ressalta-se a importância da troca de informações entre a equipe assistente (que muitas vezes acompanha o paciente desde o primeiro ano de vida) e a equipe transplantadora, a qual, em muitos aspectos, busca uma visão multidisciplinar semelhante à praticada em centros de tratamento de fibrose cística. A Figura 1 resume a sequência da avaliação conforme o protocolo do HCPA.

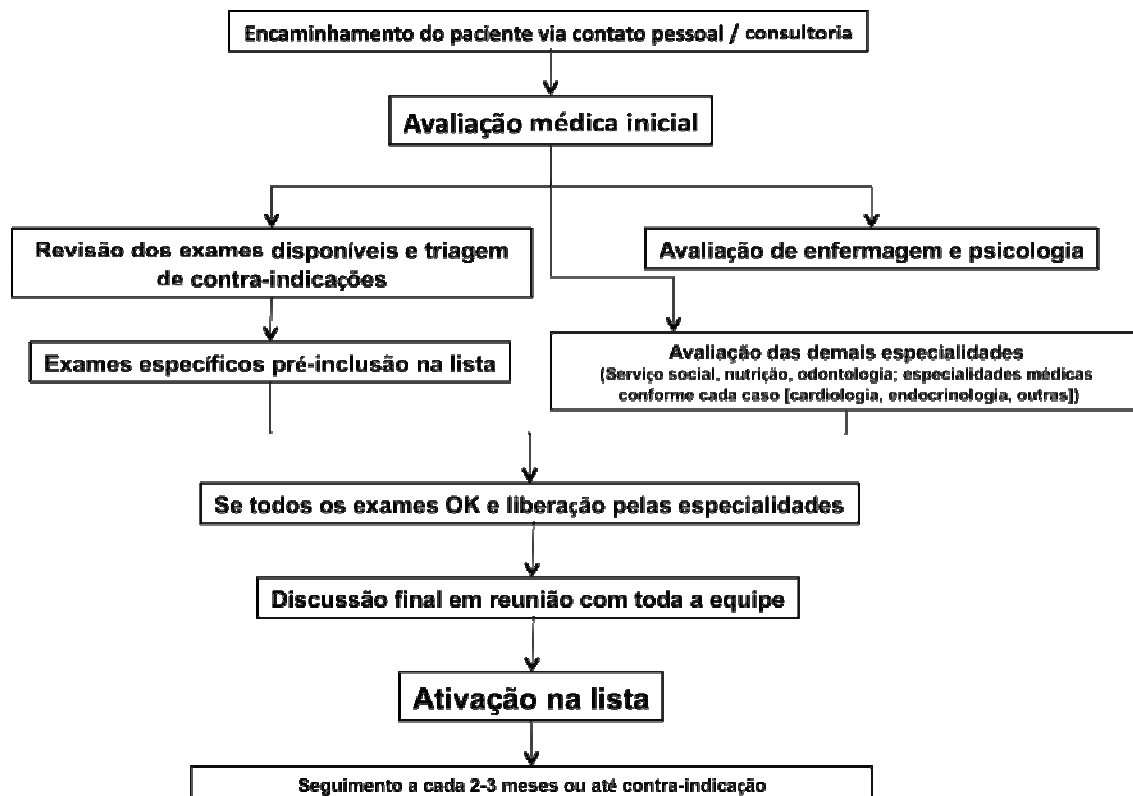


Figura 1 - Fluxograma da avaliação pré-transplante pulmonar no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resultados do transplante

A opção por transplante bilateral está consagrada para pacientes com fibrose cística, tendo em vista a impossibilidade clínica de se manter um pulmão nativo com bronquiectasias abrigando grande carga de patógenos em um paciente imunossuprimido. Após o transplante bilateral, uma grande parcela dos pacientes com fibrose cística retorna a níveis de função pulmonares normal ou próximos do normal. Há benefício também em escores de qualidade de vida precocemente após o procedimento e melhora mensurável na capacidade de exercício e na troca gasosa. Perda progressiva de função pulmonar no longo prazo e piora da qualidade de vida estão associadas ao desenvolvimento da manifestação de rejeição crônica (síndrome da bronquiolite obliterante pós-transplante).

A sobrevida pós-transplante é superior na fibrose cística em comparação com as outras indicações. Dados recentes indicam sobrevidas de 92.4%, 80.6%, 65.2%, 53.8% e 32.1% respectivamente em 1 mês, 1 ano, 3 anos, 5 anos e 10 anos. A mediana atual de sobrevida é de aproximadamente sete anos, superior à dos pacientes transplantados por deficiência de alfa-1 anti-tripsina (6 anos), DPOC (5,2 anos) e hipertensão pulmonar idiopática (4,6 anos) (6,11).

CONCLUSÕES

O transplante pulmonar é realizado com frequência cada vez maior em todo o mundo e apresenta resultados altamente satisfatórios para diversas indicações. Os desfechos em pacientes com fibrose cística estão entre os melhores obtidos por esta modalidade de tratamento. Uma cuidadosa avaliação pré-operatória, com atenção aos fatores de mau prognóstico da doença e às contraindicações para o transplante, ajuda a selecionar os pacientes com real potencial de aumento da expectativa de vida e melhora na qualidade de vida. Neste processo de avaliação, a atenção multidisciplinar integrada e a boa comunicação entre equipe assistente e equipe transplantadora têm papel fundamental.

REFERÊNCIAS

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
2. Fiel SB. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1070-4.
3. Yankaskas JR, Mallory GB, Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest*. 1998;113(1):217-26.

4. Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, de Hoyos AL, Miller JD, Maurer JR. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Feb;103(2):287-93; discussion 94.
5. Coakley RD, Yankaskas JR. *Lung Transplant in Cystic Fibrosis.* 1 ed. Lynch JP, Ross DJ, editors. New York: Taylor and Francis; 2006.
6. 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.
7. Hadjiliadis D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest.* 2007;131(4):1224-31.
8. 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.
9. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA, et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):834-8.
10. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, De Giacomo T, Pugliese F, Ciccone AM, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(4 Pt1):682-9.
11. Kotloff RM, Thabut G. Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:159-71.
12. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2102-6.
13. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden 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. 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.
15. Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):363-71.
16. 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.

Recebido: 01/06/2011

Aceito: 04/07/2011