

Distribuição da solução Euro-Collins em pulmões de porcos ministrada por diferentes vias de perfusão rápida: estudo comparativo*

JOSÉ BITU-MORENO¹, IEDA FRANCISCHETTI², RALPH SIEMER³, GEORG MATHEIS⁴, RUFUS BARETTI⁴, FRANCISCO HUMBERTO DE ABREU MAFFEI⁵, FRIEDHELM BEYERSDORF⁶

No transplante pulmonar as complicações brônquicas são causas importantes de morbidade e mortalidade, contribuindo para tal a qualidade de proteção das vias aéreas, durante armazenamento e implantação do enxerto. Como a *flush perfusion* (perfusão rápida – PR) via artéria pulmonar (AP), com diferentes soluções de preservação, seguida de armazenamento hipotérmico do enxerto, é a técnica mais utilizada nos centros de TP, foi nosso objetivo comparar o fluxo de Euro-Collins (EUC) em pulmões de porcos, enfatizando o efeito sobre as vias aéreas, por diferentes técnicas de PR. Os animais foram divididos em grupos sem PR: controle (n=6) e com PR pelas seguintes vias: AP (n=6); artérias pulmonar e brônquicas, simultaneamente (AP+AB) (n=8) e veias pulmonares (VP) (n=6). Foram mensurados: fluxo total e regional pela técnica de microesferas coloridas, conteúdo de água e temperatura teciduais e hemodinâmica cardíaca. No parênquima, não houve diferença quanto ao fluxo entre os grupos AP+AB e AP, sendo estes superiores a VP (4,78 ± 0,9; 6,311 ± 1,5 e 2,693 ± 0,9ml/min/g, respectivamente). Nas vias aéreas houve aumento significativo de fluxo em AP+AB, comparado com os demais grupos, tanto em traquéia proximal e distal (grupo AP+AB: 0,970 ± 0,4 e 0,380 ± 0,2, respectivamente; AP: 0,023 ± 0,007 e 0,024 ± 0,07; VP: 0,009 ± 0,003 e 0,021 ± 0,006 e controle: 0,125 ± 0,0018 e 0,105 ± 0,012ml/min/g), como em brônquio principal direito (AP+AB: 1,04 ± 0,4; controle: 0,11 ± 0,03; AP: 0,033 ± 0,008 e VP: 0,019 ± 0,005ml/min/g) e brônquio principal esquerdo (AP+AB = 0,97 ± 0,3; controle = 0,09 ± 0,02; AP = 0,045 ± 0,012 e VP = 0,027 ± 0,006ml/min/g). Em conclusão, nosso estudo demonstrou aumento significativo no fluxo de EUC às vias aéreas, com a técnica de PR simultânea AP+AB, em comparação com as demais técnicas. (*J Pneumol 1997;23(2):71-78*)

Distribution of the Euro-Collins solution in swine lungs, given through different rapid perfusion routes: a comparative study

Bronchial healing remains one of the dominant issues in lung transplantation. Among other factors, the quality of airway protection during procurement may contribute to improve bronchial healing. In most centers lung preservation is performed using the pulmonary artery (PA) flush perfusion (FP). The present study was performed to investigate the influence of different routes of perfusion on the distribution of Euro-Collins solution (EUC) in lung parenchyma and upper airways in swine. The animals were divided into 4 groups, 1 without FP; Control (n=6), and the others with EUC delivery via: pulmonary artery (PA) (n=6); pulmonary and bronchial arteries simultaneously (PA+BA) (n=8), and pulmonary veins (PV). Lungs and airways were assessed by the following methods: dye-labeled microspheres for total and regional perfusion, tissue water content, and lung temperature. There was no significant difference in total lung flow between PA+BA and PA, both superior to the PV group. Flow in the proximal and distal trachea were significantly increased: PA+BA (0.970 ± 0.4 and 0.380 ± 0.2 mL/min/g, respectively); PA (0.023 ± 0.007 and 0.024 ± 0.07 mL/min/g, respectively); PV (0.009 ± 0.003 and 0.021 ± 0.006 mL/min/g respectively) and Control experiments (0.125 ± 0.0018 and 0.105 ± 0.012 mL/min/g, respectively). The highest flow rates in the right main bronchus were achieved by PA+BA (1.04 ± 0.4 mL/min/g) as comparison to Control, PA, and PV groups (0.11 ± 0.03, 0.033 ± 0.008, and 0.019 ± 0.005 mL/min/g, respectively). Flows in the left main bronchus were significantly increased by PA+BA (0.97 ± 0.3 mL/min/g), as comparison to control, PA and PV groups (0.09 ± 0.02, 0.045 ± 0.012, and 0.027 ± 0.006 mL/min/g, respectively). In conclusion, these data showed that the distribution of EUC in airways of swine is significantly improved by PA+BA perfusion.

* Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Cardíaca, Vascular e Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt, Alemanha, anos de 1993 e 1994 (Chairman: Prof. Dr. Peter Satter). Tese de Doutorado de José Bitu-Moreno, defendida em outubro/1995, na Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp. Orientador: Prof. Dr. Francisco Humberto de Abreu Maffei. Co-orientador: Prof. Dr. Friedhelm Beyersdorf.

1. Professor Assistente Doutor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Marília, SP.
2. Médica Residente do Departamento de Cirurgia, Disciplina Cirurgia Torácica, da Faculdade de Medicina de Marília, SP.
3. Estudante e Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt, Alemanha.

4. Médico Residente do Departamento de Cirurgia Cardíaca, Vascular e Torácica da Universidade Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt, Alemanha.
5. Professor Titular Chefe da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.
6. Professor Titular Chefe do Departamento de Cirurgia Cardíaca e Vascular da Faculdade de Medicina da Universidade Albert Ludwig, Freiburg i. Br., Alemanha.

Endereço para correspondência – José Bitu Moreno, Rua 21 de Abril, 143 – 17515 – Marília, SP. Tel./Fax (014) 422-5288.

Recebido para publicação em 6/2/97. Reapresentado em 11/4/97. Aprovado, após revisão, em 28/4/97.

Descritores – Transplante de pulmões. Perfusão rápida. Circulação brônquica. Complicações brônquicas.

Key words – Lung transplantation. Flush perfusion. Bronchial circulation. Bronchial complications.

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante pulmonar em humanos foi realizado por Hardy *et al.*⁽¹⁾, tendo o órgão mantido boa função durante o período de sobrevivência de 18 dias. A partir de então, com o desenvolvimento de novas técnicas de transplantes, de imunossupressão, de preservação e de suporte per e pós-operatório, o transplante pulmonar tornou-se tratamento efetivo em pacientes selecionados com doenças pulmonares em estágio final.

Entretanto, com o número crescente de transplantes pulmonares, a demanda ultrapassou a oferta de enxertos, concorrendo para tal os métodos atuais de preservação pulmonar, não eficientes para a aquisição a distância de enxertos adequados, por permitirem tempo de isquemia máximo, seguro, de apenas quatro a seis horas. Nesse sentido, esforços concentram-se, objetivando o aumento no tempo de proteção dos enxertos durante a fase de isquemia e a redução de lesões que ocorrem na primeira fase de reperfusão.

Transplantes de pulmões mal preservados, segundo experiência de Keenan *et al.*⁽²⁾, resultaram em mortalidade de 40% nos primeiros 30 dias após transplante, comparada com uma taxa de 14% nos transplantes de pulmões sem evidências de lesões.

Dentre as causas de morte mais comuns nos transplantados que sobrevivem por mais de duas semanas, destacam-se as complicações isquêmicas nas anastomoses brônquicas^(3,4). A diminuição na incidência de infecções e rejeições, o desenvolvimento na composição das soluções de preservação⁽⁵⁻⁹⁾ e avanços progressivos nas técnicas operatórias, como anastomose brônquica seqüencial, redução nos comprimentos dos brônquios, manipulação cirúrgica mínima dos mesmos, uso de telescopia nas anastomoses e revascularização direta da árvore brônquica do enxerto, têm contribuído para a diminuição dessas complicações brônquicas⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Durante os primeiros dias após o transplante pulmonar, a viabilidade da traquéia e/ou brônquios do enxerto depende principalmente do sangue provindo das artérias pulmonares (AP), que por meio de vasos colaterais chega a essas estruturas. Nesse sentido é possível que, nessa fase inicial, uma série de processos pulmonares, tais como rejeição, infecção ou edema, possa reduzir o fluxo colateral aos brônquios. É também possível que medicamentos usados comumente no pós-operatório, como os agentes inotrópicos positivos, possam inibir ainda mais a circulação colateral. Outrossim, enxertos mal preservados, em que são comuns as lesões em microcirculação, com interrupção da circulação colateral,

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

AE – Átrio esquerdo
AB – Artérias brônquicas
A – Aorta
AP – Artéria pulmonar
BPD – Brônquio principal direito
BPE – Brônquio principal esquerdo
EUC – Solução Euro-Collins
LS – Lobo superior
LM – Lobo médio
LI – Lobo inferior
MEC – Microesferas coloridas
PAB – Pressão em artérias brônquicas
PAE – Pressão em átrio esquerdo
PAP – Pressão em artéria pulmonar
PGI₂ – Prostaciclina
PVE – Pressão em ventrículo esquerdo
PR – Perfusão rápida
VE – Ventrículo esquerdo
VP – Veias pulmonares

podem ter a viabilidade das anastomoses brônquicas definitivamente comprometidas⁽¹⁴⁾. Em face do exposto pode-se deduzir que a administração de soluções de preservação via AP e, a partir daí, seu talvez longo e indireto caminho por colaterais, até alcançar o leito vascular brônquico, pode ser inadequada para a preservação dessas estruturas.

A presença de anastomoses com as AP e a resposta em forma de hipertrofia a certas condições patológicas pulmonares indicam que a circulação brônquica exerce papel vital, de adaptação, para os pulmões⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Ademais, a circulação brônquica leva sangue arterial sistêmico para as vias aéreas, pleura, linfonodos, nervos, artérias e veias pulmonares, assim como para o parênquima pulmonar⁽¹⁸⁻²⁰⁾. O principal suprimento sanguíneo para a traquéia e brônquios principais proximais parece provir das artérias brônquicas (AB), com a circulação pulmonar contribuindo em percentual progressivamente maior, quanto mais distais forem os segmentos da árvore brônquica^(21,22).

Como mencionado, a qualidade de proteção das vias aéreas durante o armazenamento e transporte dos pulmões parece contribuir definitivamente para a melhor cicatrização brônquica. A preservação dos enxertos, na maioria dos centros de transplante, é feita através de diferentes modalidades de *flush perfusion* (perfusão rápida), a baixas temperaturas, via AP^(5-8,23,24). Apesar de mais utilizada, continuam a ocorrer áreas isquêmicas em sítios anastomóticos brônquicos com essa técnica. Altas concentrações de potássio em algumas soluções de preservação, provocando vasoespasmo do leito vascular perfundido, podem também contribuir para a inadequada perfusão do leito vascular brônquico⁽²⁵⁾.

Como alternativa a essa via, pensou-se que a perfusão rápida através do átrio esquerdo (AE), via veias pulmonares

(VP), tivesse a vantagem de evitar a vasoconstrição provocada pelas soluções hipercalêmicas, possibilitando assim melhor distribuição das soluções de preservação ao parênquima pulmonar e às vias aéreas. Os bons resultados obtidos por Sarsam *et al.*⁽²⁶⁾ com essa técnica referem-se a critérios clínicos e funcionais dos pulmões implantados, sem que fosse comprovado, através de técnicas de medidas de fluxo, melhora real na taxa de fluxo brônquico e traqueal. Outro trabalho, em que a distribuição de fluxo via VP foi superior à via AP, medida pela quantidade de microesferas coloridas (MEC) retidas na microcirculação, não incluiu no estudo comparativo a perfusão rápida simultânea via artérias pulmonares e brônquicas (AP+AB)⁽²⁷⁾.

A perfusão simultânea via (AP+AB) foi proposta por LoCicero *et al.*⁽²⁸⁾. Esses autores demonstraram que pulmões perfundidos por essas duas vias exibiam menor fração de *shunt* intrapulmonar e eram mais complacentes do que pulmões perfundidos via AP ou via AB separadamente. Concluíram que essa técnica garantia melhor preservação dos pulmões e vias aéreas no armazenamento hipotérmico prolongado.

Em face do exposto, realizou-se o presente trabalho, com o objetivo de avaliar qual, dentre as vias de perfusão rápida de solução de preservação pulmonar (AP, AP+AB e VP), a que proporciona melhor e mais efetiva distribuição de fluxo ao parênquima pulmonar e à árvore traqueobrônquica de porcos, desde que não existe tal estudo comparativo na literatura médica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 26 porcos Yorkshire-Duroc, com idade de 20±1 semanas e peso corporal de 44±1kg, fornecidos pelo biotério da Asta Médica de Frankfurt am Main, Alemanha. Todos os animais receberam cuidados de acordo com os "Princípios de Cuidados de Animais Laboratoriais" formulados pelo *Institute of Laboratory Animal Resources* e com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* preparado pelo *Institute of Laboratory Animal Resources* e publicado pelo *National Institutes of Health (NIH Publication N° 86-23)*.

Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais:

1) Controle (n=6). Neste grupo, com o coração normalmente funcionando, cateterizava-se o átrio direito (AD) e o AE para a injeção, respectivamente, de MEC brancas e, em seqüência, de amarelas. Neste grupo todos os tempos cirúrgicos dos demais grupos foram realizados, excetuando-se as canulações para a infusão rápida de solução EUC e as administrações de EUC, de prostaciclina (PGI₂) e da solução de cardioplegia.

Grupos de tratamento:

2) Grupo AP (artéria pulmonar) (n=6). Este grupo foi realizado para simular o tipo de perfusão rápida mais comu-

mente usado: administração de prostaglandinas, seguida pela infusão rápida de EUC a 4°C pela AP. Neste grupo todos os tempos cirúrgicos dos demais grupos foram realizados, excetuando-se as canulações da aorta (A) e do AE.

3) Grupo AP+AB (artéria pulmonar e artérias brônquicas) (n=8). Neste grupo a solução EUC era administrada simultaneamente pela AP e, por segmento de A, para as AB. Neste grupo não se canulava o AE.

4) Grupo VP (veias pulmonares) (n=6). Neste grupo a solução EUC era administrada pelas VP, via AE. Neste grupo não se efetuaram as canulações da A e da AP.

TÉCNICA EXPERIMENTAL

Após retirado do biotério, pesava-se o animal e procedia-se à indução da anestesia com etomidato na dose de 0,3mg/kg injetada pela veia auricular. Seguiam-se: injeção intramuscular de cloridrato de ketamina 10mg/kg, intubação endotraqueal, dissecação e cateterização da veia jugular esquerda e infusão contínua, por bomba, de pentobarbital sódico a 6%, na velocidade de 0,15ml/min, pela veia jugular cateterizada. O animal era então ventilado com um respirador *Bird* (Palm Springs, California, EUA), à taxa de 10-12 respirações por minuto, volume corrente de 15ml/kg e fração de oxigênio inspirado de 21%.

Realizada a anestesia fazia-se o registro da temperatura bucal do animal e procedia-se à dissecação e cateterização da artéria femoral direita para monitorização contínua da pressão arterial média (PAM) (*Isotec Receiver*, Hugo-Sachs-Electronics March, Freiburg/Br, Alemanha e *Heilige Pressure Transducer*, Heilige Inc., Freiburg/Br, Alemanha) e da veia jugular direita, para a infusão de soluções. Colhia-se sangue a cada 20 minutos para gasometria arterial, a qual era mantida com pH de 7,3 a 7,4; PaCO₂ em torno de 30mmHg e PaO₂ maior do que 100mmHg (AVL - *Automatic Blood Gas System*, AVL Biometric Instruments, Bad Homburg, Alemanha). O eletrocardiograma era lido em registrador de oito canais (*Heilige Servomed*, Heilige Inc., Freiburg/Br, Alemanha). Estando o animal em condições, seguiam-se a toracotomia e pericardiotomia. Nesse momento sorteavam-se os animais para os grupos. Após o sorteio continuava-se com a cateterização do AE, ventrículo esquerdo (VE) e, conforme os grupos, da AP e da A, para a monitorização contínua das respectivas pressões (*Millar Micro-Tip Catheter Pressure Transducer*, Millar Instrument, Houston, Texas e *Isotec Receiver*, Hugo-Sachs-Electronics March, Freiburg/Br, Alemanha e *Heilige Pressure Transducer*, Heilige Inc., Freiburg/Br, Alemanha). Colocava-se então anel sensor de fluxo (*20mm flow probe*, *Gould Flow-Meter*, Gould Medical Products, Oxnard, Califórnia, EUA), na A para determinação de fluxo e suturava-se, em lobo superior esquerdo (LSE), sensor para determinação contínua da temperatura. Seguiam-se com dissecação e reparo das veias cavas inferior e superior. Sucediam-se então os seguintes tempos cirúrgicos:

1) Suturas em bolsa em AE, AP e/ou A conforme o grupo a que pertencia o animal.

2) Colocação de cateter em arco de A, via punção transcutânea da artéria carótida direita, para a monitorização da pressão durante a perfusão rápida da solução de EUC (solução Euro-Collins, Fresenius, Bad Homburg, Alemanha) pelo mesmo.

3) Infusão de PGI₂ (Flolan, Wellcome, London, Inglaterra) por dez minutos pela veia jugular cateterizada e através de bomba injetora.

4) Administração de heparina i.v. (600U/kg).

5) Ligadura e secção das veias cavas inferior e superior.

6) Punção da A ascendente, clampeamento distal à punção e infusão da solução de cardioplegia Custodiol.

7) Cateterização e fixação através das suturas em bolsa e, de acordo com o grupo a que pertencia o animal, das cânulas para a infusão rápida de EUC (30 F catheter HKV47P, Jostra, Hirrlingen, Alemanha). No grupo AP, o clampeamento da AP era proximal ao local da cânula para perfusão e amputava-se o apêndice do AE para o efluxo de EUC. No grupo AP+AB, além dos clampeamentos da AP e da A, proximais aos sítios de perfusão da solução EUC, clampeava-se a A descendente acima do diafragma, as artérias subclávia e carótida esquerda e, com um fio de algodão, dava-se um nó ao redor do tronco braquiocefálico proximal, em torno do cateter de monitorização da pressão no segmento. Amputava-se ademais o apêndice do AE para o efluxo de EUC. No grupo VP, seccionava-se a AP, para dar vazão à EUC. A solução EUC era então administrada por cânula inserida no AE.

8) Infusão rápida de EUC pela via apropriada, sorteada de acordo com o grupo a que pertencia o animal.

9) Retirada do coração.

10) Retirada em bloco dos dois pulmões, parte da traquéia e segmento de aorta.

11) Imersão do bloco com os dois pulmões em solução EUC, entre 8 a 10 C, contida em saco de plástico, no interior do recipiente de transporte.

12) Transporte e armazenamento por duas horas do bloco de pulmões a temperatura entre 8 a 10 C.

13) Após o armazenamento, biópsias nos sítios pré-determinados dos pulmões e na árvore traqueobrônquica e pesagem das biópsias (peso úmido).

14) As biópsias para o conteúdo de água eram então colocadas em estufa a 80 C e lá deixadas por 24 horas, após as quais eram novamente pesadas (peso seco).

15) As biópsias para a determinação da quantidade de MEC eram processadas até a quantificação final em espectrofotômetro.

ATRIBUTOS ESTUDADOS

1. Pressões em A, AP, AE, VE e arterial sistêmica média (PAM).

As pressões em AE, VE e (de acordo com o grupo e tipo de perfusão rápida) A foram registradas continuamente, antes e durante a perfusão rápida com EUC.

2. Volume cardíaco por minuto.

O débito cardíaco foi registrado continuamente com anel (sensor de fluxímetro), envolvendo a A proximal e expresso em ml/min. O índice cardíaco em ml/min/kg de peso corporal foi calculado dividindo-se o débito cardíaco (ml/min) pelo peso corporal (kg).

3. Medida de fluxo pulmonar total.

Técnica hemodinâmica: Cálculo do fluxo pulmonar total (ml/min/g pulmão úmido), dividindo-se o débito cardíaco (ml/min) pelo peso dos pulmões (g).

Técnica das MEC: cálculo do fluxo para cada uma das 22 biópsias dos pulmões. Fluxo pulmonar total para cada animal, calculado como a média de todos esses valores (ml/min/g de peso de pulmão úmido).

4. Medida de fluxo regional pulmonar e nas vias aéreas.

Detalhes da determinação de fluxo regional pulmonar e traqueobrônquico usando o método das MEC estão descritos em artigo prévio⁽²⁷⁾.

No grupo AP+AB injetou-se pela AP solução contendo 3,0 x 10⁶ MEC brancas, diluídas em 5ml de solução salina, em bolsa contendo 2/3, dos 60ml/kg de peso calculados, de EUC. Pela AB injetou-se solução contendo 1,5 x 10⁶ MEC amarelas, diluídas em 5ml de solução salina, em bolsa contendo 1/3, dos 60ml/kg de peso calculados, de EUC. De cada bolsa retiraram-se 20ml da solução EUC+MEC, para servir como amostra de referência da solução. Após a perfusão rápida e o armazenamento, realizou-se um total de 26 biópsias, com peso variando entre 0,5-0,8g, do parênquima pulmonar (11 em locais predeterminados e de forma simétrica em cada pulmão) e das vias aéreas (duas na traquéia e uma em cada brônquio principal).

4. Conteúdo de água no parênquima pulmonar, traquéia e brônquios principais.

O conteúdo de água foi calculado em biópsias de parênquima pulmonar, traquéia e brônquios, pesando aproximadamente entre 0,5-1,0g (peso úmido), que eram transferidas em papel parafinado, para uma estufa (Heraeus, Hanau, Germany) a 80 C por 24 horas. Após 24 horas, o peso seco de cada biópsia foi medido e o conteúdo de água (expresso em %) foi dado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Conteúdo de água (\%)} = \frac{\text{peso do tecido úmido} - \text{peso do tecido seco}}{\text{peso do tecido úmido}} \times 100$$

5. Temperatura em parênquima pulmonar.

A temperatura em parênquima pulmonar foi registrada continuamente com um sensor (Temperatur Sonde, Heilige Inc., Freiburg/Br., Germany), o qual era suturado em LS esquerdo, reconhecendo-se que existem variações regionais

TABELA 1
Pressões em AE, VE, AP e PAS durante infusão de PGI₂ e perfusão rápida com EUC

	Controle (n=6)				AP (n=6)				AP+AB (n=8)				VP			
		0min	5min	10min	EUC perf		0min	5min	10min	EUC perf		0min	5min	10min	EUC perf	
PAS (mmHg)	67,4 ± 5,7	61,5 ± 3,7	61,1 ± 4,2	63,4 ± 5,8		75,5 ± 8,1	71,3 ± 7,6	68,4 ± 6,9			87,7 ± 6,7	75,0 ± 5,0	76,5 ± 5,5			
PAE (mmHg)	2,3 ± 0,8	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,6	2,3 ± 0,4	5,3 ± 1,2	5,4 ± 1,5	4,3 ± 1,0	3,8 ± 1,1	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,4	21,7 ± 1,4		
PVE (mmHg)	96,5 ± 8,1	82,3 ± 5,4	86,8 ± 6,3	88,2 ± 8,1	1,2 ± 1,2	99,8 ± 5,2	94,9 ± 6,0	94,3 ± 6,3	0,2 ± 0,1	91,5 ± 9,1	86,2 ± 9,2	85,2 ± 9,2	25,7 ± 6,7			
PAP (mmHg)		12,0 ± 2,8	13,7 ± 3,2	14,3 ± 3,4	11,7 ± 2,4	18,9 ± 2,5	21,1 ± 3,5	21,9 ± 3,7	20,1 ± 2,3	14,7 ± 1,6	14,7 ± 1,7	14,2 ± 1,7	5,1 ± 1,5			

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

PAS pressão arterial sistêmica
PAE pressão em átrio esquerdo
PVE pressão em ventrículo esquerdo
PAP pressão em artéria pulmonar
PGI₂ prostaciclina
AP artéria pulmonar
AB artérias brônquicas

VP veias pulmonares
BPD brônquio principal direito
BPE brônquio principal esquerdo
0min administração de PGI₂
5min 5 minutos de administração de PGI₂
10min 10 minutos de administração de PGI₂
EUC solução Euro-Collins
EUC perf perfusão rápida de solução Euro-Collins

de temperatura em parênquima pulmonar, que não podem ser determinadas somente com um sensor em região específica.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram feitas com o uso do programa *Statview II* (Abacus Concepts, Berkeley, EUA). As comparações entre os grupos foram feitas com o uso da Análise de Variância (ANOVA). As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$. Para a exposição dos resultados, os dados foram expressos como média ± desvio-padrão da média.

RESULTADOS

Dados sobre as pressões em AE, VE, AP e A. Estes dados encontram-se na tabela 1.

Temperatura pulmonar.

A temperatura em parênquima pulmonar no grupo AP foi, no início do experimento, de 36,5±0,6, não se alterando com a infusão de PGI₂. Após a infusão rápida de EUC, a temperatura caiu para 17,9±1,8. No grupo AP+AB, no início do experimento, a temperatura foi de 34,7±0,5 C, não se alterando com a administração de PGI₂. Após a infusão rápida de EUC, a temperatura caiu para 20,4±0,7 C. No grupo VP, houve queda na temperatura inicial de 35,13±0,7 C para 15,6±1,1 C ao final da perfusão rápida.

Conteúdo de água no parênquima pulmonar (tabela 2), peso dos pulmões e dos porcos.

Não observamos diferenças de conteúdo de água entre os grupos estudados (controle, AP, AP+AB e VP), cujos valores foram, respectivamente, de 80,6±0,6%; 80,3±0,4%; 80,6±0,5% e 80,6±0,8%. O peso dos pulmões logo após a explantação foi de 311±8,2g, 282±15,6g, 345±15,3g e 308±42,7g, nos grupos controle, AP, AP+AB e VP, respectivamente. O peso dos porcos foi de 44±1,2kg, 37,9±1,4kg,

TABELA 2
Conteúdo de água (%) em parênquima pulmonar e vias aéreas

	Parênquima pulmonar	Traquéia distal	Traquéia proximal	BPD	BPE
Controle (n=6)	80,6 ± 0,6	75,1 ± 0,8	73,2 ± 0,6	77,5 ± 1,3	76,5 ± 1,0
AP (n=6)	80,3 ± 0,4	75,4 ± 0,2	74,1 ± 0,4	78,2 ± 0,3	76,8 ± 0,5
AP+AB (n=8)	80,8 ± 0,5	76,2 ± 1,2	74,6 ± 1,3	77,7 ± 0,7	78,2 ± 0,9
VP (n=6)	80,6 ± 0,8	75,6 ± 0,7	74,0 ± 0,6	78,1 ± 0,5	77,9 ± 0,5

Dados expressos em média ± desvio-padrão da média

AP artéria pulmonar
AB artérias brônquicas
VP veias pulmonares
BPD brônquio principal direito
BPE brônquio principal esquerdo

40,2±0,9kg e 42,4±0,8kg, nos grupos controle, AP, AP+AB e VP.

Conteúdo de água na traquéia e nos brônquios (tabela 2).

Não houve diferença estatística com relação ao conteúdo de água, nos grupos controle, AP, AP+AB e VP, duas horas após a perfusão rápida e explantação, em traquéia proximal (73,2±0,6%; 74,1±0,4%; 74,6±1,3% e 74,0±0,6%, respectivamente), traquéia distal (75,1±0,8%; 75,4±0,2%; 76,2±1,2% e 75,6±0,7%, respectivamente), BPD (77,5±1,3%; 78,2±0,3%; 77,7±0,7% e 78,1±0,5%, respectivamente) e BPE (76,5±1,0%; 76,8±0,5%; 78,2±0,9% e 77,9±0,5%, respectivamente). No grupo AP+AB, em que foi significativo o aumento de fluxo em traquéia e brônquios, não houve aumento concomitante de conteúdo de água nessas estruturas.

Fluxo pulmonar total (tabela 3).

No grupo-controle o fluxo sanguíneo pulmonar total, medido pelo método hemodinâmico, foi 8,54±0,98ml/min/g de peso tecidual úmido. O valor verificado pelo método das microesferas para os mesmos animais foi de 9,429±1,0ml/

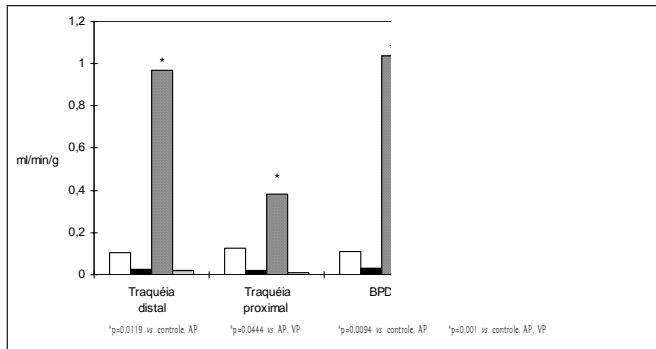


Figura 1 – Fluxo da solução preservadora na traquéia distal, traquéia proximal, BPD e BPE. Os fluxos foram superiores nos grupos em que EUC foi administrado via AP+AB, quando comparado com os demais: traquéia distal **p* = 0,0119 vs. controle, AP, VP; traquéia proximal: **p* = 0,0444 vs. AP, VP; BPD: **p* = 0,0094 vs. controle, AP, VP; BPE: **p* = 0,001 vs. controle, AP, VP. AP = artéria pulmonar; AB = artérias brônquicas; VP = veias pulmonares; BPD = brônquio principal direito; BPE = brônquio principal esquerdo.

min/g de peso úmido tecidual. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Nos animais do grupo AP o valor do fluxo pulmonar pela técnica das MEC foi 6,311±1,5ml/min/g, significativamente mais baixo que o grupo-controle (9,429±1,0ml/min/g, *p*=0,0034). Nos animais do grupo VP, o valor foi 2,693±0,9ml/min/g, significativamente mais baixo do que os do grupo AP e os do grupo-controle (9,429±1,0ml/min/g, *p*=0,0034). O fluxo no grupo AP+AB foi de 4,78±0,9, mais alto porém sem diferença significativa do VP (2,693±0,9ml/min/g), mais baixo porém sem diferença significativa do grupo AP (6,311±1,5ml/min/g), e significativamente mais baixo do que o controle (9,429±1,0ml/min/g, *p*=0,0034).

Fluxo regional na traquéia e nos brônquios (tabela 3, figura 1).

Nos animais do grupo-controle, os fluxos na traquéia ao nível de carina e 5 a 6cm acima desse nível foram, respectivamente, de 0,105±0,012 e 0,125±0,0018ml/min/g. Nos

animais do grupo AP esses valores foram de 0,024±0,07 e 0,023±0,007ml/min/g, respectivamente. Nos animais do grupo VP, verificaram-se os valores de 0,021±0,006 e 0,009±0,003ml/min/g, respectivamente. Os fluxos nos animais do grupo AP+AB, foram mais altos: 0,970±0,4 e 0,380±0,2ml/min/g, respectivamente, apresentando diferença estatística com relação aos demais grupos.

Quanto aos fluxos no BPD os valores foram assim distribuídos: 0,11±0,03 no grupo-controle, 0,033±0,008 no grupo AP e 0,019±0,005ml/min/g no grupo VP. Nos animais do grupo AP+AB, o fluxo foi o mais alto: 1,04±0,4ml/min/g, apresentando diferença estatística com relação aos demais grupos.

No BPE os valores de fluxo foram os seguintes: 0,09±0,02 no grupo-controle, 0,045±0,012 no grupo AP e 0,027±0,006ml/min/g no grupo VP. Nos animais do grupo AP+AB, o fluxo foi o mais alto: 0,97±0,3ml/min/g, apresentando diferença estatística com relação aos demais grupos.

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que: 1) a perfusão rápida de EUC, via VP, não foi superior ao tipo de perfusão mais comumente usado, via AP, em termos de proteção tanto para o parênquima pulmonar quanto para as vias aéreas, usando-se PGI₂ via sistêmica no doador dez minutos antes da explantação do órgão; 2) a distribuição de EUC nas vias aéreas (brônquios e traquéia) foi melhorada de forma significativa nos animais do grupo AP+AB; e 3) a distribuição de fluxo para o parênquima pulmonar foi igualmente efetiva em ambos os grupos anterógrados de perfusão (AP e AP+AB).

Em comparação com estudos anteriores⁽²⁷⁾, em que se ministrou ou não PGI₂ junto à solução de preservação, nossos resultados não demonstraram vantagens na via retrógrada (VP) de perfusão rápida para preservação pulmonar. Esse fato confirma hipótese nossa anterior, de que a distribuição de soluções de preservação em parênquima pulmonar e vias aéreas depende muito de outros fatores, incluindo

TABELA 3
Fluxo (ml/min/g) em parênquima pulmonar e vias aéreas

	Parênquima pulmonar	Traquéia distal	Traquéia proximal	BPD	BPE
Controle (n=6)	9,429 ± 1,0*	0,105 ± 0,012	0,125 ± 0,018	0,11 ± 0,03	0,09 ± 0,02
AP (n=6)	6,311 ± 1,5	0,024 ± 0,07	0,023 ± 0,007	0,033 ± 0,008	0,045 ± 0,012
AP+AB (n=8)	4,78 ± 0,9	0,970 ± 0,4*	0,380 ± 0,2**	1,04 ± 0,4***	0,97 ± 0,3****
VP (n=6)	2,693 ± 0,9	0,021 ± 0,006	0,009 ± 0,003	0,019 ± 0,005	0,027 ± 0,006

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média
 AP artéria pulmonar
 AB artérias brônquicas
 VP veias pulmonares
 BPD brônquio principal direito
 BPE brônquio principal esquerdo

* *p* = 0,0034 vs. AP, AP+AB, VP
 + *p* = 0,0119 vs. controle, AP, VP
 ++ *p* = 0,0444 vs. AP, VP
 +++ *p* = 0,0094 vs. controle, AP, VP
 ++++ *p* = 0,001 vs. controle, AP, VP

o tipo de pré-tratamento com PGI₂. A aplicação sistêmica de PGI₂, no presente estudo, resultou em redução de fluxo ao parênquima e vias aéreas, nos animais do grupo de perfusão rápida via VP e em aumento de fluxo nos animais em que a via de perfusão rápida foi AP.

A hemodinâmica dos porcos, assim como a fisiologia pulmonar, é muito semelhante à humana. Na fisiologia humana, os pulmões recebem seu suprimento sanguíneo das artérias pulmonares e brônquicas. O fluxo de sangue à traquéia e brônquios principais faz-se principalmente por meio da circulação sistêmica, via AB, assim como o sistema venoso, que drena para o AD, via veias ázigos e hemiázigos^(15,19,29). Deduz-se daí que a distribuição de soluções de preservação para a traquéia e brônquios principais pode ser inadequada, se essas soluções forem ministradas somente via AP ou veias VP. O fluxo a essas estruturas diminuiria ainda mais, principalmente via AP, se a solução de preservação for provável produtora de vasoconstrição arterial.

No presente trabalho demonstramos semelhança na distribuição de EUC no parênquima pulmonar, quando comparados os grupos AP e AP+AB, ambos superiores ao grupo VP. A técnica de perfusão simultânea via AP+AB, foi utilizada por LoCícero *et al.*⁽²⁸⁾, os quais relataram que, apesar de pouca diferença na oxigenação pulmonar, ao compará-la com as anterógradas AP e AB, os pulmões exibiam uma menor fração de *shunt* intrapulmonar, eram mais complacentes e apresentavam melhor preservação por períodos prolongados de armazenamento frio.

No que concerne à taxa de fluxo reservada à traquéia e brônquios, houve aumento significativo no grupo AP+AB, quando comparados com os demais grupos, inclusive grupo-controle, sem que esse aumento tenha resultado em edema ou aumento do conteúdo de água nesses segmentos. Com isso, podemos afirmar que, em nosso experimento, houve melhor distribuição de fluxo para o parênquima pulmonar e vias aéreas superiores, conjuntamente, nos animais em que a perfusão de EUC foi simultânea pela AP e AB.

Se melhor e bem distribuído fluxo de soluções de preservação leva a melhor conservação dos pulmões e vias aéreas, não temos como responder com nosso estudo. Haverich *et al.*⁽⁶⁾, em trabalho experimental com cães, em que pulmões eram explantados e após 24 horas implantados, também encontraram significativa correlação entre qualidade de distribuição de EUC, com oxigenação superior, menor edema e maior sobrevida dos pulmões transplantados. Razões para tal podem ser: mais eficiente resfriamento e melhor lavagem de leucócitos, plaquetas ou outras substâncias potencialmente tóxicas, dos pulmões e vias aéreas⁽²⁸⁾.

Mesmo que a melhor distribuição de soluções de preservação às vias aéreas e ao parênquima pulmonar não venha a interferir, por si, com a melhor sobrevida dos pulmões transplantados, os resultados de nosso trabalho ressaltam a importância da circulação brônquica para as vias aéreas, o

que pode significar que talvez a revascularização direta das AB seja a melhor solução para evitar as complicações isquêmicas nos transplantes e para a resolução de certas afecções pulmonares, como demonstraram alguns autores^(20,29-33). A associação da perfusão simultânea (AP+AB) com a revascularização direta da árvore brônquica poderia melhorar ainda mais esses resultados, por unir melhor preservação tissular e adequada nutrição.

Contudo, vale salientar que, ao longo de muitos anos, experimentos foram realizados, demonstrando o desempenho de outros fatores na distribuição final de soluções de preservação, entre os quais: pressão expiratória final, pressão em artéria pulmonar, pressão venosa central⁽²⁰⁾, estado de insuflação dos pulmões⁽³⁴⁾, composição de soluções de preservação^(5,8,9,35-37), e uso de drogas vasoativas⁽³⁸⁾. Portanto, ao lado do estabelecimento final sobre qual a melhor via de distribuição de soluções de preservação pulmonar, as influências desses outros fatores também devem ser valorizadas.

REFERÊNCIAS

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML et al. Lung homotransplantation in man. JAMA 1963;186:1065-1074.
2. Keenan RJ, Griffith BP, Kormos RL et al. Increased perioperative lung preservation injury with lung procurement by Euro-Collins solution flush. J Heart Lung Transplant 1991;10:650-655.
3. Schäfers HJ, Haydock DA, Cooper JD. The prevalence and management of bronchial anastomotic complications. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:1044-1052.
4. Griffith BP, Magee MJ, Gonzalez IF et al. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:743-754.
5. Haverich A, Aziz S, Scott WC et al. Improved lung preservation using Euro-Collins solution for flush-perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;34:368-373.
6. Jones KD, Cavarocchi N, Hakim M et al. A single flush technique for successful distant organ procurement in heart-lung transplantation. J Heart Transplant 1985;4:614.
7. Baldwin JC, Frist WH, Starkey TD et al. Distant graft procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation. Ann Thorac Surg 1987;43:670-673.
8. Wallwork J, Jones K, Cavarocchi N et al. Distant procurement of organs for clinical heart-lung transplantation using a single-flush technique. Transplantation 1987;44:654-658.
9. Hirt SW, Wahlers T, Jurmann MJ et al. University of Wisconsin versus modified Euro-Collins solution for lung preservation. Ann Thorac Surg 1992;53:74-79.
10. Pinsker KL, Koerner SK, Kamholz SL et al. Effect of donor bronchial length on healing. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;77:669-673.
11. Schreinemakers HHJ, Weder W, Miyoshi S et al. Direct revascularization of bronchial arteries for lung transplantation: an anatomical study. Ann Thorac Surg 1990;49:44-54.
12. Auteri JS, Jeevanandam V, Sanchez JA et al. Normal bronchial healing without wrapping in canine lung transplantation. Ann Thorac Surg 1992;53:80-84.
13. Daly RC, Tadjkarimi S, Khaghani A et al. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. Ann Thorac Surg 1993;56:885-892.

14. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD et al. Airway complications after double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:14-21.
15. Liebow AA. Patterns of origin and distribution of the major bronchial arteries in man. *Am J Anat* 1965;117:19-32.
16. Miyazawa K, Katori R et al. Selective bronchial arteriography and bronchial blood flow: Correlative study. *Chest* 1970;57:416.
17. Pump KK. Distribution of bronchial arteries in the human lung. *Chest* 1972;62:447-451.
18. Von Hayek H. Über einen Kurzschlusskreislauf (arteriovenöse anastomosen) in der menschlichen Lunge. *Zschr Anat Entw* 1940;110:412-422.
19. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S et al. The bronchial circulation: small, but vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:463-481.
20. Charan NB, Albert RK, Lakshminarayan S, Kirk W, Butler J. Factors affecting bronchial blood flow through bronchopulmonary anastomoses in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:85-88.
21. Baile EM, Nelems B, Schulzer M et al. Measurements of regional bronchial artery blood flow and bronchovascular resistance in dogs. *J Appl Physiol* 1982;53:1044-1049.
22. Barman SA, Ardeli JL, Parker JC et al. Pulmonary and systemic blood flow contributions to upper airways in canine lung. *Am J Physiol* 1988;225:1130-1133.
23. Veith FJ, Crane R, Tones M et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:97-105.
24. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988;45:673-676.
25. Cooper JD. Lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1989;47:28-44.
26. Sarsam MAI, Yonan NA, Deiranya AK et al. Retrograde pulmonaryplegia for lung preservation in clinical transplantation: a new technique. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:494-498.
27. Baretta R, Bitu-Moreno J, Beyersdorf F et al. Distribution of lung preservation solutions in parenchyma and airways. Influence of atelectasis and the route of delivery. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:80-91.
28. LoCicero J, Massad M, Matano J et al. Contribution of the bronchial circulation to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:807-815.
29. Barman SA, Ardeli JL, Parker JC et al. Pulmonary and systemic blood flow contributions to upper airways in canine lung. *Am J Physiol* 1988;225:1130-1133.
30. Mills NL, Boyd AD, Gheranpong C. The significance of bronchial circulation in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:866-876.
31. Haglin JJ, Ruiz E, Baker RC et al. Histologic studies of human transplantation. Basel: S. Karger, 1973;13-19.
32. Veith FJ, Kamholz SL, Mollenkopf FP et al. Lung transplantation. *Transplant* 1983;35:271-278.
33. Couraud LC, Baudet E, Martigne C et al. Bronchial revascularization in double lung transplantation: a series of 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1992;53:88-94.
34. Puskas JD, Hiral T, Christie N et al. Reliable thirty-hour lung preservation by donor lung hyperinflation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1075-1083.
35. Hooper TL, Locke TJ, Fetherston G et al. Comparison of cold flush perfusion with modified blood versus modified Euro-Collins solution for lung preservation. *Heart Transplant* 1990;9:429-434.
36. Kurki TS, Harjula AL, Heikkilä LJ et al. Single lung allotransplantation in pigs: effects of two preservation methods on pulmonary gas exchange. *J Heart Transplant* 1990;9:424-428.
37. Lehtola A, Harjula AL, Heikkilä LJ et al. Single lung allotransplantation in pigs. *Transplantation* 1990;49:1066-1074.
38. Inui K, Schäfers HJ, Aoki M et al. Effect of methylprednisolone and prostacyclin on bronchial perfusion in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:464-469.