

TRANSPLANTE DE PULMÃO: INDICAÇÕES

LUNG TRANSPLANTATION: INDICATIONS

Resumo



Luiz Paulo Pinheiro Loivos

**Fabio Kunita de Amorim,
Márcio Generoso Freires,
Marcos de Carvalho Bethlem,
Thalita Pavanelo Soares**

E-mail: lploivos@gmail.com

A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recomenda o transplante de pulmão para pacientes com doenças pulmonares crônicas em estágio terminal que apresentam alto risco de mortalidade ($> 50\%$) em 2 anos, caso não sejam transplantados, associada a uma alta probabilidade ($> 80\%$) de sobrevida em curto e longo prazo. Este documento tenta abordar algumas das indicações mais comuns para transplante pulmonar. Existem outras indicações para as quais um centro de transplante pode ser solicitado a avaliar a candidatura ao transplante de pulmão. O diagnóstico subjacente deve ser considerado caso a caso, com especial atenção à compreensão do risco de recorrência, comorbidades e envolvimento extrapulmonar.

Palavras-chave: Transplante pulmonar, indicações, critérios de referência para centro transplantador de pulmão, critérios de indicação do transplante pulmonar.

Abstract

The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recommends lung transplantation for patients with end-stage chronic lung disease who have a high risk of mortality ($>50\%$) within 2 years if not transplanted, coupled with a high probability ($>80\%$) of short- and long-term survival. This document attempts to address some of the most common indications for lung transplantation. Other indications exist for which a transplant center may be asked to evaluate lung transplant eligibility. The underlying diagnosis should be considered on a case-by-case basis, with particular attention to understanding the risk of recurrence, comorbidities, and extrapulmonary involvement.

Key words: Lung transplantation, indications, referral criteria for lung transplant centers, criteria for lung transplant indication.

Introdução

O transplante de pulmão é considerado uma modalidade de tratamento de último recurso para pacientes com doença pulmonar progressiva que esgotaram o tratamento clínico e cirúrgico.

Desde a introdução do transplante pulmonar bem-sucedido no início da década de 1980, o procedimento tem apresentado melhorias consideráveis em termos de seleção, gestão e resultados de candidatos. Isto se deve, em grande parte, à evolução dos critérios e às melhorias implementadas no processo de seleção de candidatos adequados, uma vez que identificar os pacientes que se beneficiarão do transplante pulmonar é um dos aspectos mais desafiadores para toda a equipe.

Quadro ético geral e sistemas de alocação

Antes de 2005, os pulmões eram alocados com base apenas no tempo em lista de espera, o que era desfavorável para pacientes com doença de progressão mais rápida, como a Fibrose Pulmonar Idiopática, que apresentava maior mortalidade enquanto aguardavam o transplante. Diante da escassez mundial de doações, tornou-se necessário selecionar cuidadosamente os candidatos a transplante pulmonar, usando critérios médicos e éticos. Um transplante mal sucedido afeta não apenas o indivíduo que foi transplantado, mas também um potencial receptor alternativo que não teve a oportunidade de ser transplantado, enfatizando a importância de racionar este recurso social limitado.

A partir de 2005, foi iniciada uma política nos Estados Unidos que procurasse garantir (I) um compartilhamento mais amplo de órgãos, (II) a redução do tempo de espera como critério de alocação e (III) a alocação equitativa de órgãos, utilizando critérios médicos objetivos e urgência médica para alocação (1), e que resultou na criação do Lung Allocation Score (LAS), que priorizava candidatos a transplante de pulmão com base na mortalidade em lista de espera e na sobrevida pós-transplante. Esta seleção apurada envolve todos os pacientes portadores de doenças pulmonares avançadas, e motivou uma revisão dos critérios de seleção dos pacientes de todas as doenças em que o transplante de pulmão é uma alternativa terapêutica indispensável. No Brasil, a fila de espera ainda segue os critérios de ordem na data de inscrição e tipo sanguíneo do receptor, podendo ser influenciada pelo

tamanho do órgão doado (caso haja incompatibilidade entre doador e receptor) e algum critério sorológico ou imunológico que envolva risco para o receptor.

Quando considerar o transplante de pulmão

A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recomenda o transplante de pulmão para pacientes com doenças pulmonares crônicas em estágio terminal que apresentam alto risco de mortalidade ($> 50\%$) em 2 anos, caso não sejam transplantados, associada a uma alta probabilidade ($> 80\%$) de sobrevida em curto e longo prazo (2).

Tempo de referência, avaliação e listagem:

O processo de acompanhamento dos pacientes tem 2 etapas:

- a) **Encaminhamento ao Centro Transplantador:** o encaminhamento para transplante pulmonar é um processo complexo e, quando possível, deve começar antes que a necessidade do transplante se torne urgente. O encaminhamento precoce proporciona uma oportunidade para introduzir o conceito de transplante pulmonar, seus requisitos e resultados esperados, além de dar tempo para os candidatos abordarem barreiras modificáveis, como obesidade, desnutrição, comorbidades médicas ou apoio social inadequado. Outra vantagem é a revisão dos registros de vacinação e a possibilidade de vacinar – dentro das recomendações - os pacientes antes do transplante, uma vez que algumas vacinas, como as que utilizam agentes vivos atenuados, podem ser contraindicadas após o transplante, ou podem provocar menor efeito protetor nos imunossuprimidos;
- b) **Listagem para o transplante de pulmão:** representa o reconhecimento explícito de que, diante da evolução de sua condição clínica, o paciente atingiu um nível de gravidade que confere uma expectativa de vida limitada e que as chances de sobrevivência são maiores com transplante de pulmão, dando sequência à realização de diversas avaliações e exames, voltados para a confirmação dos critérios de gravidade específicos e da presença ou não de contra-indicações ao procedimento. A escolha do momento da listagem para o transplante é muito importante, e, da mesma maneira que a listagem antes do momento adequado é indesejável, a listagem tardia

também é prejudicial, pois pode levar ao descondicionamento físico, aumentando o risco de piores desfechos pós-transplante.

Estatísticas dos Transplantes Pulmonares

Volume e indicação dos transplantes pulmonares

De acordo com o Registro Anual de Transplantes de Órgãos da ISHLT de 2024, entre os anos de 1992 e 2019, o número de transplantes pulmonares aumentou em 6 vezes, de em torno de 600 para 3800/ano. Em 2020, por conta da pandemia da COVID-19, houve uma redução de 11% no número da transplantes, que voltaram a subir gradativamente a partir de então, voltando a atingir, em 2023 números próximos ao observado em 2019. O crescimento observado reflete principalmente o número de transplantes em adultos, uma vez que os transplantes pediátricos vêm caindo de 60 a 80 para em torno de 40/ano, entre os anos de 2020 a 2023. Esta tendência de queda possivelmente é explicada pelos avanços no tratamento da Fibrose Cística, principal indicação de transplantes pulmonares nesta faixa etária com os moduladores reguladores de condutância transmembrana (CFTR), em particular a tripla combinação introduzida em 2019, que se mostrou eficaz na melhora da função pulmonar em até 90% dos pacientes com FC.

Conforme o Registro de 2024, 68,1% dos transplantes pulmonares em adultos foram bilaterais e 31,9 unilaterais. A idade média dos receptores foi de 58 anos e 58% deles eram homens. Outro dado importante é que 5,2% dos receptores adultos se encontravam em ventilação mecânica e 4% em suporte de “Extra-Corporeal Membrane Oxigenator” (ECMO). Entre os receptores pediátricos, 97,5% dos transplantes foi bilateral e 2,5% unilateral. A idade média dos receptores pediátricos era de 14 anos, sendo 42,2% masculinos e 57,8% femininos. Dezessete porcento (17%) dos receptores pediátricos se encontravam em ventilação mecânica antes do transplante.

As principais indicações de transplantes pulmonares em receptores adultos no período entre 1992 e 2024 foram Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) (27% dos casos), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (24%), e Fibrose Cística (FC) (10%). Estes percentuais revelam uma mudança em relação às décadas anteriores, quando a DPOC representava a principal indicação de transplantes pulmonares em adultos, com aproximadamente 36% dos casos, perdendo a 1ª. posição em indicação de transplantes pulmonares em adultos para a FPI.

No Lung Allocation Score (LAS) os diagnósticos de doenças pulmonares são divididos em quatro categorias principais: (A) doença pulmonar obstrutiva (DPOC); (B) doença vascular pulmonar (hipertensão arterial pulmonar idiopática ou HAPI); (C) doença pulmonar infecciosa [fibrose cística (FC)]; e (D) doenças pulmonares restritivas (FPI). Estas e outras doenças menos comuns, mas também consideradas como indicação de transplante pulmonar, apresentam critérios específicos, a serem atingidos e considerados, tanto para o encaminhamento quanto para a listagem para o transplante de pulmão.

Indicações para encaminhamento e listagem para doenças específicas

Grupo A: doenças pulmonares obstrutivas

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

Devido à progressão lenta da DPOC ao longo dos anos, nem sempre é fácil identificar o momento no curso da doença em que o transplante pode resultar em aumento da sobrevida. Normalmente, a decisão de encaminhar pacientes com DPOC para o transplante de pulmão está baseada em indicadores de piora do estado funcional e espirometria. O grau de obstrução ao fluxo aéreo - medido pelo VEF1 - tem sido usado como o principal preditor de mortalidade na DPOC (4), mas outros fatores também indicam pior prognóstico na DPOC: frequência e gravidade das exacerbações (5), aumento do volume residual (VR), enfisema predominante nas regiões pulmonares inferiores, e hipercapnia (6), além de diversos parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), como menor carga máxima de trabalho, consumo máximo de oxigênio, hiperatividade simpática e acidose respiratória progressiva em exercícios de baixa intensidade (7).

O índice BODE (escore composto de índice de massa corporal (B), % VEF1 previsto (obstrução das vias aéreas, (O), dispneia (D) e capacidade de exercício (E) se mostrou melhor indicador de sobrevida do que o sistema de estadiamento espirométrico, e tem sido mais utilizado para avaliação do risco de mortalidade no transplante de pulmão. De acordo com a pontuação BODE original (desenvolvida por Celli et al com pontuação de 0 a 10), a pontuação mais alta indica doença mais grave e pior sobrevida (pontuação BODE de 7–10: associada a mortalidade de 80% em 4 anos), enquanto pontuação de 5–6: mortalidade de 60% em 4 anos). O índice BODE foi considerado como o modelo prognóstico de escolha pela Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) e foi incluído nas

recomendações para seleção de candidatos ao transplante pulmonar pela ISHLT. O quarto quartil (7-10) do índice BODE aponta para um grupo de pacientes portadores de DPOC cuja expectativa de sobrevida média sem transplante é inferior à observada em pacientes pós-transplante, tornando o índice o melhor guia para a listagem dos pacientes (8-10).

Observações:

A Redução de volume pulmonar (RVP), seja ela cirúrgica ou broncoscópica, pode servir de “ponte”, precedendo a listagem para transplante pulmonar. Em pacientes que apresentem enfisema predominando em lobos superiores e baixa capacidade ao exercício, identificada no Teste Cárdio-Pulmonar de Exercício (TCPE), a RVP pode fornecer melhora função pulmonar, da capacidade ao exercício e da qualidade de vida, e pode ser oferecida primeiro (reservando o transplante para pacientes que não melhoraram com LVRS ou naqueles que apresentam declínio da função pulmonar após um período de melhora sustentada) (11, 12). LVRS bem-sucedida com melhora no estado funcional e nutricional, ainda que transitória, contribuem para a melhor adequação e o menor risco para transplante de pulmão nestes pacientes (13).

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- Escore BODE 5-6 + fator de risco adicional (indicação de aumento do risco de morte):
 - Exacerbações agudas frequentes
 - Aumento no Escore BODE > 1 nos últimos 24 meses
 - VEF1 20-25% predito
 - Piora clínica apesar de tratamento otimizado, incluindo: medicação, reabilitação pulmonar, oxigenoterapia, e, quando indicado, ventilação mecânica não invasiva noturna
 - Qualidade de vida ruim, inaceitável pelo paciente

Critérios para listagem para o transplante de pulmão:

- Escore BODE 7-10
- Fator de risco adicionais (indicação de aumento do risco de morte):
 - VEF1 < 20% do predito
 - Hipertensão pulmonar moderada a grave

- História de exacerbações graves
- Hipercapnia crônica

Grupo B: doença vascular pulmonar (1): hipertensão arterial pulmonar idiopática ou primária**HIPERTENSÃO PULMONAR**

A principal doença deste grupo é a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). A evolução da terapia medicamentosa, incluindo prostanoides, antagonistas dos receptores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase (14, 15), vem melhorando a sobrevida nos pacientes com HAP, porém o prognóstico da doença a longo prazo ainda é ruim. O transplante pulmonar deve ser considerado para pacientes que apresentam deterioração persistente de seu quadro clínico apesar da terapia agressiva e otimizada (Table 3) (2). A janela para o transplante de pulmão nestes pacientes pode ser estreita, e o momento para encaminhamento dos pacientes com HAP para o transplante continua sendo um desafio. Os dois modelos voltados para análise de risco de morte neste grupo de pacientes são o “Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management” (REVEAL) e o 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) model (16, 17). Mais utilizado, o REVEAL utiliza fatores como a classe funcional IV, sexo masculino, idade >60 anos, aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), HAP associada à hipertensão portal ou história familiar de HAP (16) como preditores de maior gravidade. Fatores hemodinâmicos também estão associados ao aumento da mortalidade - como a pressão média do átrio direito, a redução da pressão arterial sistólica em repouso e a elevação da frequência cardíaca – e outros mais gerais, como intolerância ao exercício identificado no TC6M, valores elevados do peptídeo natriurético cerebral, insuficiência renal, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono e presença de derrame pericárdico. Pacientes, cujo quadro se deteriora rapidamente, podem necessitar de estratégias de transição, como o uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), que pode ser iniciada no pré-operatório, mas tem uso frequente no per-operatório, melhorando os resultados de sobrevida após o transplante (18, 19). O transplante pulmonar mais utilizado para pacientes com Hipertensão Pulmonar é o bilateral, ficando o transplante unilateral reservado para os pacientes em que a pressão pulmonar arterial média não é tão elevada, geralmente abaixo de 35 mmHg (20, 21). Os pacientes com hipertensão pulmonar podem apresentar maiores taxas de complicações perioperatórias, como disfunção primária do

enxerto (DPE) e insuficiência ventricular direita) (22). Há evidências de associação entre o nível da pressão arterial pulmonar (PAP), o IMC do receptor e o sexo feminino com as taxas de DPE no pós-operatório (23). Hipertensão pulmonar também pode acontecer no contexto de doença cardíaca congênita. Pacientes com defeitos cardíacos mais simples podem realizar o transplante pulmonar associado ao reparo cirúrgico da lesão. Nos casos de cardiopatia congênita complexa, a realização de transplante coração-pulmão combinado pode ser necessária (24).

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- ESC/ERS escore de risco intermediário/grave ou REVEAL escore de risco ≥ 8 apesar de terapia adequada
 - Disfunção sistólica significativa de VD apesar de terapia adequada
 - Necessidade de terapia com Prostaciclina venosa ou subcutânea
 - Progressão de doença apesar de terapia adequada ou hospitalização recente por piora da hipertensão pulmonar
 - Presença ou suspeita de condições de alto risco, como Esclerodermia, aneurisma de artéria pulmonar grande ou em progressão, PVOD ou PCH
 - Sinais de disfunção renal ou hepática secundárias à hipertensão pulmonar
 - Complicações ameaçadoras à vida, como hemoptise maciça

Critérios para listagem para o transplante de pulmão:

- ESC/ERS escore de risco grave ou REVEAL escore de risco > 10 apesar de terapia adequada, incluindo análogos da Prostaciclina venosa ou subcutânea
 - Hipoxemia progressiva, especialmente em pacientes com PVOD ou PCH
 - Disfunção renal ou hepática progressiva, mas não terminal, secundárias à hipertensão pulmonar
 - Hemoptise ameaçadora à vida

Grupo C: doença pulmonar infecciosa: (1): Fibrose Cística; Síndromes de imunodeficiência, como deficiência de IgG.

FIBROSE CÍSTICA (FC)

Os avanços na terapia para a Fibrose Cística nas últimas décadas trouxeram melhora da sobrevida dos pacientes, especialmente após o uso de reguladores transmembrana (CFTR), como Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor (25). No entanto, muitos pacientes continuam a ter doença progressiva, podendo levar à necessidade de transplante pulmonar. Devido às dificuldades em prever a sobrevida dos pacientes com FC e o melhor momento para encaminhar os pacientes para o transplante de pulmão, foi necessário definir os principais fatores preditivos de mortalidade na doença e estabelecer diretrizes para este encaminhamento de forma criteriosa. Vários fatores no curso da doença podem estar associados ao aumento da mortalidade em pacientes com FC, e podem contribuir para identificar o momento do transplante. O preditor de risco de mortalidade mais confiável nos pacientes com FC é a taxa de declínio do VEF1, com risco aumentando 10% a cada ano após atingir VEF1<30% do predito) (26, 27). Outros fatores são sexo feminino, baixa estatura, desnutrição (IMC < 18 Kg/m² com necessidade de reposição nutricional e intolerância ao exercício (distância caminhada menor do que 400m no TC6M têm piores resultados de sobrevida no pós-transplante) (28, 29). Fatores adicionais de risco de mortalidade são hipoxemia com necessidade de suplementação de oxigênio, hipercapnia (PaCO₂ > 50mmHg), hemoptise maciça (com necessidade de embolização de artéria brônquica, hipertensão pulmonar, pneumotórax (30), Diabetes Mellitus com indicação de insulinoterapia e exacerbações frequentes da doença (+ 1 exacerbação/ano). (Tabela 8). Escores de risco compostos foram desenvolvidos, incluindo um com FEV1 (em 3 níveis: >60%, 30–60% e <30% do predito), IMC (também em 3 níveis: >18.5, 16–18.5 e <16 kg/m²), presença de infecção pelo complexo Burkholderia cepacia, cursos de antibiótico venoso (0, 1–2, >2 por ano), história de hospitalizações, uso de esteroides orais, uso prolongado de oxigenio, e necessidade de ventilação não-invasiva (31). Neste modelo, um escore ≥ 4 foi associado a um risco de mortalidade em 3 anos de 55%, enquanto um escore ≤ 2 cai para 1%. Mayer-Hamblett et al, utilizando o Registro da Cystic Fibrosis Foundation, propuseram um modelo preditivo de mortalidade em 2 anos, para FC, com diversas variáveis, incluindo idade, altura, VEF1, microbiologia respiratória e hospitalizações (32). Todos estes trabalhos se somam às Diretrizes estabelecidas pela CF Foundation para aplicação aos pacientes em centros de

tratamento de FC (33). Observados estes critérios e cuidados, as taxas de sobrevida no pós-operatório em 5 anos (9), assim como os benefícios observados na qualidade de vida na FC podem ser significativamente maiores quando comparadas às outras indicações de transplante pulmonar, em grande parte devido à idade mais jovem dos pacientes no momento do transplante.

Infecções no paciente com Fibrose Cística com impacto no transplante pulmonar

As infecções em pacientes com FC podem ter impacto importante no transplante pulmonar. A investigação dos agentes colonizadores, assim como dos causadores de infecções respiratórias, nos pacientes portadores de FC deve ser sempre realizada, através do inventário microbiológico do escarro, através de bacterioscopia, cultura e Teste de Sensibilidade aos antibióticos. As bactérias mais comumente encontradas nas vias aéreas de pacientes com FC são *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. Padrões de resistência destes organismos devem ser conhecidos não impedem a realização do transplante pulmonar, mas devem ser conhecidos para melhor manuseio no pós-operatório. Os pacientes com FC também devem ser examinados para micobactérias não tuberculosas, complexo *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) e organismos fúngicos (vide abaixo).

Complexo *Burkholderia cepacia*

Pacientes com FC infectados pelo complexo *B. Cepacia* apresentam declínio mais rápido do VEF1, o que pode contribuir para maior mortalidade no pré e pós-transplante (51-55). Notavelmente, a espécie *Burkholderia cenocepacia* está relacionada à menor sobrevida global em relação a outros pacientes com FC sem esta infecção (56) – fazendo com que muitos centros não aceitem pacientes com FC e infecção por *B. cenocepacia* para transplante pulmonar. As diretrizes atuais da ISHLT recomendam que todos os pacientes com FC encaminhados para transplante pulmonar sejam testados para o complexo *B. cepacia*. Infecção por *B. cenocepacia*: não constitui contra-indicação absoluta, mas a ISHLT recomenda que os centros que aceitem estes casos tenham os recursos necessários para controlar e prevenir a recorrência da doença (2, 34, 35).

Micobactérias não tuberculosas:

As micobactérias não tuberculosas são encontradas em aproximadamente 10–20% das culturas de escarro dos pacientes com FC (36). As espécies predominantes são o complexo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*. São recomendações relacionadas a estes agentes etiológicas (37, 38): (I) todos os pacientes com FC encaminhados a um centro de transplante pulmonar devem ser avaliados para infecção pulmonar por MNTB. (II) Pacientes com infecção por MNTB confirmada devem iniciar o tratamento antes da listagem para o transplante; (III) o tratamento deve ser realizado em colaboração com especialistas nestes pacientes; (IV) pacientes com doença pulmonar ou extra-pulmonar progressiva por MNTB (apesar de terapia adequada ou intolerantes ao tratamento indicado) representam contra-indicação ao transplante de pulmão. Muitos centros não transplantam pacientes com infecção por *Mycobacterium abscessus*; porém existem centros que realizaram transplantes com resultados aceitáveis ou comparáveis (37). Os desfechos mais favoráveis são observados em pacientes com infecções não disseminadas que demonstram padrão de suscetibilidade favorável e melhora com tratamento. Culturas respiratórias mensais são necessárias para monitorar a resposta à terapia.

Complicações não infecciosas da FC

A doença hepatobiliar também é uma complicação menos frequente observada nos pacientes com FC, sendo clinicamente importante em 3–5% dos casos, principalmente antes dos 20 anos de idade (269). Seus impactos nos resultados do transplante pulmonar ainda são limitados. No entanto, em casos de associação com hipertensão portal significativa ou disfunção sintética mais grave, o transplante combinado de pulmão-fígado pode ser necessário (39).

Outra complicação extra-pulmonar que pode ser observada na Fibrose Cística é o câncer colorretal, cujo risco é maior nestes pacientes do que na comparação com controles sem a doença de mesma idade. Os programas de transplante devem incluir a colonoscopia nos exames pré-operatórios dos pacientes portadores de FC candidatos a transplante pulmonar a partir dos 40 anos de idade, com base nas Diretrizes da CF Foundation de 2017 (40).

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- Qualquer dos critérios abaixo, apesar de terapia adequada, incluindo Elexacaftor, Tezacaftor ou Ivacaftor, se indicados:

- VEF1 < 30% do predito em adultos ou < 40% em crianças
- VEF1 < 40% do predito em adultos ou < 50% em crianças e um dos critérios seguintes:
 - TC6M < 400 metros
 - PaCO₂ > 50 mmHg
 - Hipoxemia (em repouso ou exercício)
 - Hipertensão pulmonar (sistólica > 50 mmHg no Ecocardiograma ou sinais de disfunção de VD)
 - Piora do estado nutricional apesar de suplementação
 - Duas exacerbações/ano com necessidade de antibiótico venoso
 - Hemoptise maciça (> 240ml) com necessidade de embolização da artéria brônquica
 - Pneumotórax
 - VEF1 < 50% do predito e declínio rápido (nas Provas de Função pulmonar ou piora dos sintomas)
 - Exacerbação com necessidade de ventilação por pressão positiva

Critérios para listagem para o transplante de pulmão:

- Qualquer dos critérios acima associado a um dos seguintes:

- VEF1 < 25% do predito
- Queda do VEF1 (> 30% de queda relativa) ou progressão dos sintomas em 12 meses
- Hospitalização frequente, principalmente se > 28 dias no ano anterior
- Exacerbação com necessidade de ventilação mecânica
- Insuficiência respiratória crônica com hipoxemia ou hipercapnia, com maior necessidade de suplementação de oxigênio ou ventilação não-invasiva prolongada
- Hipertensão pulmonar (sistólica > 50 mmHg no Ecocardiograma ou sinais de disfunção de VD)
- Piora do estado nutricional apesar de suplementação (se IMC < 18 Kg/m²)
- Hemoptise maciça recorrente, apesar de embolização da artéria brônquica

- Classe funcional IV (OMS)

Obs:

- 1) considerar limiar baixo para referência ou listagem em pacientes com os seguintes critérios de gravidade: sexo feminino, baixa estatura, diabetes ou resistência antibiótica progressiva, incluindo infecção pelo complexo *Burkholderia cepacia* ou micobactéria não-tuberculosa.
- 2) todos os pacientes com FC candidatos a transplante de pulmão devem ser avaliados para complexo *Burkholderia cepacia*, micobactérias não-tuberculosas e infecções fúngicas.

BRONQUIECTASIA NÃO FIBROSE CÍSTICA (BNFC)

A bronquiectasia é uma doença heterogênea das vias aéreas caracterizada pela dilatação irreversível da luz brônquica, levando a sintomas respiratórios crônicos e infecções pulmonares recorrentes com redução da função pulmonar [41]. Devido à piora progressiva na evolução clínica nas formas graves de bronquiectasia, o transplante de pulmão (LTX) é uma terapia proposta para prolongar a sobrevida nestes pacientes (42, 2). No entanto, os resultados pós-transplante em pacientes portadores de BNFC, diferentemente da Fibrose Cística (FC) têm sido menos estudados.

Semelhante à FC, nas bronquiectasias não-fibrocísticas, o percentual do VEF1 em relação ao previsto pode ser um fator prognóstico da mortalidade. Um estudo demonstrou mortalidade de 39% em 4 anos em pacientes com bronquiectasia sem FC e VEF1 < 30% do previsto (43). Duas ferramentas foram desenvolvidas para caracterizar prognóstico e gravidade da doença em pacientes com bronquiectasias não-FC: o escore FACED [FEV1, Idade, *Pseudomonas aeruginosa* crônica, extensão para 1–2 lobos, dispneia pela escala modificada do Medical Research Council] e o índice de gravidade de bronquiectasias (BSI), que adiciona IMC e frequência de exacerbão (43, 44). Um escore FACED elevado (5–7) tem sido associado à sobrevida média de aproximadamente 5,5 anos. A idade avançada e a etiologia específica das bronquiectasias também parecem impactar o prognóstico.

As bronquiectasias não relacionadas à FC representam 2,7% de todos os transplantes de pulmão relatados no Registro ISHLT entre 1995–2018 (45). Os benefícios e os riscos do transplante pulmonar para bronquiectasias ainda não são plenamente conhecidos devido aos baixos índices do procedimento no mundo. Determinar o momento do transplante é difícil

devido à ampla gama de etiologias e dados demográficos. Os critérios de referência e listagem não foram especificados e, devido à insuficiência de dados, os pacientes são listados de acordo com as indicações de transplante pulmonar utilizadas em pacientes com fibrose cística. No entanto, inferir que os critérios são os mesmos pode dar margem a erros, uma vez que o quadro clínico dos pacientes com FC deteriora mais cedo no curso da doença.¹⁴ Idade avançada, duração dos sintomas, valor esperado de VEF1 abaixo de 50%, presença de lesões em mais de dois lobos e isolamento de *P. aeruginosa* no escarro, aumento das exacerbações de bronquiectasias em pacientes com bronquiectasias não-FC, permanecem como parâmetros importantes. Os escores FACED e BSI têm sido propostos para utilização como critérios para referência e listagem dos pacientes para o transplante, mas mais estudos são necessários para definir o papel desses escores com esta propósito (46).

Critérios para referência ao Centro de Transplantes e listagem para o transplante pulmonar:

Os mesmos adotados para os pacientes portadores de Fibrose Cística

Grupo D: doença pulmonar restritiva (1): Fibrose Pulmonar Idiopática

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

A Fibrose Pulmonar Idiopática é uma doença rapidamente progressiva com sobrevida média de 2–3 anos a partir do momento do diagnóstico (47). Além de uma evolução imprevisível, a doença ainda pode cursar com exacerbações agudas, que reduzem ainda mais as taxas de sobrevida. O uso de medicamentos antifibróticos (Nintedanibe e Pirfenidona) reduziu a taxa de declínio da capacidade vital forçada (CVF) e retardou a progressão da doença em pacientes com um padrão definido ou provável de pneumonia intersticial usual (PIU), característico da doença, na TC de alta resolução (TCAR) (48). No entanto, a doença segue com prognóstico ruim, com sobrevida de apenas 20 a 30% em 5 anos após o diagnóstico (47), enfatizando a importância de considerar o transplante de pulmão e de encaminhar o paciente para o centro transplantador mais precocemente. Os principais fatores de mau prognóstico na FPI são: idade avançada, dispneia, função pulmonar reduzida ou em queda, hipertensão pulmonar associada, a associação com enfisema pulmonar, envolvimento radiológico extenso, baixa capacidade de exercício, hipoxemia aos esforços e padrão histopatológico de Pneumonia Interstitial Usual (PIU). du Bois e colegas desenvolveram um

sistema de escore de risco prático, a partir da análise de uma grande coorte de pacientes portadores de FPI, com 4 itens, que inclui idade, hospitalização, percentual da Capacidade Vital Forçada (CVF) e a queda desta ao longo de 24 semanas (49, 50). Além destes fatores, a alta imprevisibilidade da FPI despertou interesse, nos últimos anos, na identificação de biomarcadores que possam contribuir para identificar mais cedo a sua progressão. Prasse et al. analisaram o CCL18, biomarcador cuja produção foi demonstrada em macrófagos alveolares, que teria apresentado correlação com a atividade fibrótica pulmonar, progressão da doença e mortalidade (51). Alguns biomarcadores, como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs), apresentam papel no remodelamento da matriz extra-cellular, mas, assim como o CCL18 e outros mais, ainda que promissores, não foram validados para aplicação clínica até o momento (52).

Documento da American Thoracic Society (ATS) aponta a suplementação de oxigênio e o transplante de pulmão como os únicos tratamentos capazes de mudar o curso da doença, recomendados para pacientes com FPI (47). Os agentes antifibróticos Nintedanib e Pirfenidona, em seu papel de reduzir o declínio na função pulmonar podem estender a “janela” de oportunidade para o transplante de pulmão a podem ser continuados até o procedimento. Séries de casos recentes não mostraram comprometimento da cicatrização de feridas ou da anastomose e nenhum aumento no risco de sangramento em pacientes em uso destas medicações (53).

A implementação do Lung Allocation Score (LAS) nos Estados Unidos e do Eurotransplant, na Europa, foi principal responsável pelo aumento dramático no número de receptores de transplante pulmonar com FPI nas últimas duas décadas. Outras DPI que podem ter evolução semelhante à FPI são a pneumonia intersticial inespecífica (NSIP) fibrótica e as DPIs progressivas refratárias à terapia de imunomodulação.

DPIs NÃO-IFP

Pacientes com outras formas de DPI fibrótica progressiva podem apresentar um curso de doença semelhante à FPI, incluindo pneumonite de hipersensibilidade crônica, DPI autoimune e pneumonite intersticial não-específica (54, 55). Estas e um grupo de outras doenças fibróticas mais raras também podem apresentar resposta à terapia antifibrótica (54, 55), especialmente se estiverem presentes 2 de 3 eventos, observados no curso da doença: declínio da CVF, progressão na TCAR ou piora dos sintomas respiratórios, ficando o

transplante de pulmão reservado para o caso de progressão da doença, apesar do tratamento antifibrótico. Preditores clínicos de mortalidade em DPIs não FPI incluem declínio da CVF e DLCO, hospitalização, fragilidade, uso de oxigênio e sintomas; portanto, o momento do encaminhamento e da listagem para transplante pulmonar deve levar esses fatores em consideração (Tabela 3) (56, 57). Em pacientes com enfisema pulmonar concomitante, o declínio na CVF é um parâmetro menos confiável para detectar a progressão da fibrose, e outros marcadores, como a progressão da doença na tomografia computadorizada ou DLCO, ou o desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária, podem ser mais úteis (58). As DPIs relacionadas às doenças do tecido conjuntivo, destacando-se a Esclerodermia e a Artrite Reumatóide, geralmente apresentam progressão mais lenta e mais responsiva a terapias imunomoduladoras, com taxas de sobrevida superiores às observadas com a FPI (59, 60). Outras DPIs podem exigir consideração especial, como a Fibrose Familiar, vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), Sarcoidose ou síndrome de Heřmanský-Pudlák (61). Pacientes com possível fibrose pulmonar familiar devem submeter-se à avaliação para telemeropatia, com atenção especial à presença de anormalidades hematológicas e cirrose hepática (62). Os desafios do transplante nos pacientes com fibrose pulmonar associada a doenças sistêmicas estão relacionados ao potencial envolvimento extrapulmonar que pode complicar a avaliação e a aceitação do transplante, assim como a evolução no pós-operatório. Fatores prognósticos específicos nestas doenças, em função de sua natureza sistêmica, são mais limitados e difíceis de identificar (59, 60). Do ponto de vista prático, nos casos em que a doença pulmonar não está respondendo adequadamente ao tratamento e não há contra-indicações decorrentes do acometimento extra-pulmonar, os mesmos critérios utilizados para a FPI devem ser aplicados para o transplante pulmonar.

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- pacientes com padrão tomográfico definido ou provável de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) ou características histopatológicas de PIU (mesmo se no momento do diagnóstico e/ou antes do início do tratamento)
- qualquer forma de fibrose pulmonar com CVF < 80% ou DLCO < 40%
- qualquer forma de fibrose pulmonar com um dos critérios seguintes no últimos 2 anos:
 - redução relativa da CVF $\geq 10\%$
 - redução relativa da DLCO $\geq 15\%$

- redução relativa da CVF $\geq 5\%$ associada a piora dos sintomas respiratórios ou piora radiológica
 - necessidade de suplementação de oxigênio em repouso ou aos esforços
 - para doenças intersticiais inflamatórias: sinais de progressão da doença (funcional ou radiológica) apesar do tratamento
 - para doenças intersticiais associadas a colagenoses ou fibrose pulmonar familiar: referência precoce para avaliação de manifestações extra-pulmonares
- ATENÇÃO: para pacientes com enfisema associado, a CVF pode ser um achado menos confiável

Critérios para listagem para o transplante de pulmão:

- qualquer forma de fibrose pulmonar com um dos critérios seguintes no últimos 6 meses apesar de tratamento adequado:
 - redução absoluta da CVF $> 10\%$
 - redução absoluta da DLCO $> 10\%$
 - redução absoluta da CVF $> 5\%$ associada a piora radiológica
- queda da SaO₂ $< 88\%$ no TC6M ou redução na distância caminhada $> 50\text{m}$ no TC6M nos últimos 6 meses
- Hipertensão pulmonar no cateterismo cardíaco direito ou no Ecocardiograma bidimensional, na ausência de disfunção diastólica
- Hospitalização por piora respiratória, pneumotórax ou exacerbação aguda

ATENÇÃO: para pacientes com enfisema associado, a CVF pode ser um achado menos confiável

Outras Indicações

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE (LAM)

O uso padronizado de inibidores de mTOR como tratamento da LAM trouxe importante melhora do curso da doença e em sua sobrevida, resultando em menos pacientes encaminhados ao transplante pulmonar. O procedimento ficou reservado para pacientes com função pulmonar gravemente anormal (VEF1 $< 30\%$), dispneia aos esforços (classe III ou IV da NYHA) ou hipoxemia em repouso e, quando bem indicado, está associado a melhor sobrevida pós-transplante em comparação com outras doenças pulmonares avançadas (39,

63). O transplante pulmonar unilateral confere sobrevida global semelhante ao bilateral com base em dados limitados (64), porém este último, quando possível, pode ser preferível, em função do risco de pneumotórax pós-transplante no pulmão nativo. O transplante de pulmão para LAM pode ser um desafio cirúrgico devido à alta prevalência de aderências resultantes do manejo de complicações pleurais antes do transplante, que podem contribuir para sangramento perioperatório. Importante ressaltar que a doença pode recorrer após o transplante, mas não parece limitar a sobrevida (65). O manejo ideal de inibidores de mTOR em pacientes com LAM listados para transplante pulmonar permanece controverso. Embora a exposição aos inibidores de mTOR no período pós-transplante imediato tenha sido associada ao retardo na cicatrização da anastomose brônquica ou à deiscência da anastomose, os inibidores de mTOR são agora continuados com sucesso até o momento do transplante em muitos centros, sem complicações (66). Dada a sua meia-vida mais curta, o everolimus é geralmente preferido ao sirolimus para os pacientes listados. Embora o benefício de continuar os inibidores de mTOR até o transplante provavelmente supere o risco, a opção deve ser discutida com o paciente.

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- Qualquer um dos critérios seguintes, apesar de tratamento adequado (terapia com inibidores de mTOR)
 - função pulmonar muito reduzida (VEF1 < 30% predito)
 - dispneia aos esforços (NYHA classe III ou IV)
 - hipoxemia em repouso
 - Hipertensão pulmonar em repouso
 - Pneumotórax refratário

Critérios para listagem para o transplante de pulmão:

- Qualquer um dos critérios de referência acima, associados à piora progressiva apesar de tratamento adequado (terapia com inibidores de mTOR)
- ATENÇÃO: os inibidores de mTOR podem ser mantidos enquanto na fila de espera (de preferência o Everolimus no limite inferior da faixa terapêutica recomendada) mas devem ser suspensos para o transplante.

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma doença pulmonar rapidamente progressiva com alta taxa de mortalidade. As estratégias atuais de tratamento da SDRA compreendem principalmente medidas de suporte com o objetivo de melhorar as trocas gasosas e prevenir complicações. Essas medidas incluem ventilação pulmonar protetora, posição prona, óxido nítrico inalado, terapia de reposição de surfactante, glicocorticoides, agentes antiinflamatórios e implementação precoce de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (67). Apesar dos avanços nos cuidados intensivos para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alguns sobreviventes na fase aguda não conseguem desmamar da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou da ventilação mecânica, independentemente da etiologia, e a taxa de mortalidade da SDRA permanece elevada, entre em 30%–45% (68). Grande parte da insuficiência respiratória sustentada ocorre quando a SDRA progride para o estágio fibroproliferativo e depois para o estágio fibrótico. A recuperação do processo da doença torna-se lenta e o desmame do ventilador e/ou ECMO torna-se um desafio.

A indicação de transplante de pulmão para pacientes com SDRA é sempre difícil pois, se por um lado, a gravidade da doença, muitas vezes, impede a avaliação completa pré-transplante ou surgem complicações extrapulmonares significativas ou morte antes que um doador possa ser encontrado, por outro, a recuperação da SDRA, que pode ocorrer em até 3 semanas, mesmo em pacientes em ECMO, pode criar incerteza adicional na avaliação de um potencial candidato (69). Sendo assim, o encaminhamento para avaliação para transplante de pulmão deve ser reservada para pacientes que demonstraram falta de melhora clínica, persistência infiltrados parenquimatosos e complacência pulmonar gravemente reduzida após suporte prolongado. Em séries de casos e relatos de transplante pulmonar bem-sucedido para SDRA, fatores que favorecem o curto e o longo prazo a sobrevida inclui idade jovem, falta de comorbidades, falta de disfunção de órgãos extrapulmonares, uso de ECLS como BTT e uma causa pulmonar de SDR (70). A fraqueza muscular adquirida na UTI antes do transplante provavelmente aumenta a mortalidade no período pós-transplante inicial. Relatos de casos descrevendo transplante pulmonar bilateral para SDRA associada à COVID-19 começaram a surgir desde janeiro de 2020. Especialistas na área recomendam esperar pelo menos 4–6 semanas após o início da insuficiência respiratória devido à COVID-19 antes de considerar o transplante pulmonar (71). Embora pareça provável que esses casos devam ser avaliados

como outros pacientes com SDRA pós-viral, é muito cedo para fazer recomendações conclusivas neste momento.

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- Dependência de ventilação mecânica e/ou ECMO, quando não há expectativa de recuperação clínica e com evidência de destruição pulmonar irreversível.

MALIGNIDADE TORÁCICA

A malignidade torácica é uma indicação rara para transplante de pulmão, representando apenas 0,1% de todos os transplantes de pulmão realizados entre 1995-2018.(1) Dados mais antigos sobre pacientes submetidos a transplante de pulmão para o que era anteriormente chamado de carcinoma de células bronquioalveolares (CBA) multifocal avançado mostraram sobrevida pós-transplante comparável à de pacientes transplantados para outras doenças pulmonares (39, 72). Se for considerado, o transplante de pulmão deve ser limitado a casos de adenocarcinoma *in situ* limitado ao pulmão, adenocarcinoma minimamente invasivo, adenocarcinoma com predominância lepídica ou adenocarcinoma pulmonar multifocal com componente pouco invasivo e envolvimento de linfonodos negativo. Nesses casos, pode ser considerado para pacientes nos quais 1) a ressecção cirúrgica não é viável devido a doença multifocal ou doença pulmonar subjacente significativa; 2) a doença multifocal resultou em restrição pulmonar significativa e comprometimento respiratório; 3) as terapias médicas oncológicas falharam ou são contraindicadas; e 4) o transplante de pulmão será curativo (73, 74). Em vez de um diagnóstico padrão-ouro por ressecção, o adenocarcinoma *in situ*, o adenocarcinoma minimamente invasivo e o adenocarcinoma com predominância lepídica devem ser diagnosticados com base nos resultados radiográficos e da biópsia central (incluindo histologia, coloração fenotípica e genotipagem). Para excluir qualquer disseminação extrapulmonar ou linfática, o estadiamento com TC abdominal e de tórax, amostragem de linfonodos mediastinais por aspiração transbrônquica guiada por ultrassom endobrônquico ou mediastinoscopia, ressonância magnética cerebral e PET de corpo inteiro devem ser realizados antes da consideração da listagem e a cada 3 meses para pacientes na lista de espera. No momento do transplante, mediastinoscopia ou amostragem direta de linfonodos mediastinais do receptor devem ser realizadas antes para implantação. O candidato deve ser informado de que o transplante de pulmão pode não prosseguir se houver evidência de doença linfonodal extrapulmonar ou mediastinal no intraoperatório, e um

receptor de reserva deve estar disponível no caso de o transplante de pulmão ser abortado nessas circunstâncias. Considerando a incidência de 6–9% de desenvolvimento de câncer de pulmão no pulmão nativo, o transplante pulmonar bilateral é preferível. O risco de recorrência da doença é alto. Modificar a abordagem cirúrgica conforme sugerido para reduzir a contaminação aerógena dos pulmões do doador no momento da implantação pode mitigar o risco de recidiva pós-transplante. Em resumo, o risco associado ao transplante pulmonar em candidatos com malignidade torácica é alto e, portanto, cada centro precisa considerar se o possível benefício supera esse risco e equilibrar a necessidade geral de priorização de órgãos transplantáveis (75).

Critérios para referência ao Centro de Transplantes:

- Casos de Adenocarcinoma com as seguintes características: *in situ*, minimamente invasivos ou predominantemente lepídico, limitados aos pulmões, associados aos seguintes critérios:
 - ressecção cirúrgica não aplicável por doença multifocal ou pneumopatia subjacente grave
 - doença multifocal com importante comprometimento respiratório ou restrição pulmonar grave
 - tratamento oncológico ineficaz ou contra-indicado
 - expectativa de transplante pulmonar curativo

OBSERVAÇÕES

Este documento tenta abordar algumas das indicações mais comuns para transplante pulmonar. Existem outras indicações para as quais um centro de transplante pode ser solicitado a avaliar a candidatura ao transplante de pulmão. O diagnóstico subjacente deve ser considerado caso a caso, com especial atenção à compreensão do risco de recorrência, comorbidades e envolvimento extrapulmonar.

Referências

1. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. *Development of the new lung allocation system in the United States*. *Am J Transplant* 2006; 6:1212-27.
2. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15.

3. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant.* *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:1170-84.
4. Fletcher C, Peto R. *The natural history of chronic airflow obstruction.* *Br Med J* 1977; 1:1645-8.
5. Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, et al. *Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients.* *Respir Med* 2009; 103:692-9.
6. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. *Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1326-34.
7. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. *Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:544-9.
8. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease.* American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
9. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. *Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1326-34.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.* *N Engl J Med* 2004; 350:1005-12.
11. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al.: *A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE).* *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:1151–64.
12. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.: *A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema.* *N Engl J Med* 2003; 348:2059–73.
13. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. *Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:363-7.
14. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, et al. *The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation.* *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:679-85.
15. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, et al. *A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension.* *Chest* 1998; 114:1269-75.
16. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al.: *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL).* *Circulation* 2010; 122:164–72.
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. : *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and*

Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37:67–119.

18. Salman J, Ius F, Sommer W, et al. *Mid-term results of bilateral lung transplant with postoperatively extended intraoperative extracorporeal membrane oxygenation for severe pulmonary hypertension*. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 52:163-70.
19. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, et al. *Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome*. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 53:178-85.
20. Hayes D Jr., Black SM, Tobias JD, Mansour HM, Whitson BA: Prevalence of Pulmonary Hypertension and its Influence on Survival in Patients with Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prior to Lung Transplantation. Copd 2016; 13:50–6.
21. Villavicencio MA, Axtell AL, Osho A, et al.: Single- Versus Double-Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: Impact of Age and Pulmonary Hypertension. Ann Thorac Surg 2018; 106:856–63.
22. Porteous MK, Lee JC, Lederer DJ, et al. *Clinical Risk Factors and Prognostic Model for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension*. Ann Am Thorac Soc 2017; 14:1514-22.
23. Singer JP. *Pulmonary Hypertension and Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients: We Still Have a Long Way to Go*. Ann Am Thorac Soc 2017; 14:1504-5.
24. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al.: Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:661–9.
25. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, et al. *Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data*. J Cyst Fibros 2018; 17:218-27.
26. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. *Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients*. Pediatr Transplant 2001; 5:339-42.
27. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, et al.: Heterogeneity in Survival in Adult Patients with Cystic Fibrosis with FEV1 < 30% of Predicted in the United States. Chest 2017; 151:1320–8.
28. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med 1992; 326:1187-91.
29. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, et al. *Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:659-66.
30. Flume PA, Mogayzel PJ, Jr, Robinson KA, et al. *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:298-306. 10.1164/rccm.201002-0157OC
31. Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN: A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2017; 16:702–8.
32. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, et al. *Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1550-5.

33. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al.: Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* 2019; 18:321–33.
34. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, et al. *Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia complex*. *Am J Transplant* 2008; 8:1025–30.
35. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, et al. *Burkholderia cenocepacia and Burkholderia multivorans: influence on survival in cystic fibrosis*. *Thorax* 2004; 59:948–51.
36. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. *Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Sputum Positivity in Patients with Cystic Fibrosis in the United States, 2010–2014*. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:817–26.
37. Lobo LJ, Chang LC, Esther CR, Jr, et al. *Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative Mycobacterium abscessus respiratory infections*. *Clin Transplant* 2013; 27:523–9.
38. Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. *Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience*. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1447–55.
39. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al.: The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37:1169–83.
40. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology* 2018; 154:736–45
41. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017; 50:1700629.
42. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Stuart Elborn J, Andres Floto R, et al. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1–69.
43. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al.: The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:576–85.
44. Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al.: Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014; 43:1357–67.
45. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al.: The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:1042–55.
46. Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, Chalmers JD. The microbiome in bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2019; 28:190048.
47. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824.

48. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203.
49. COLLARD HR, KING TE, JR, BARTELSON BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:538-42.
50. DU BOIS RM, WEYCKER D, ALBERA C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:459-66.
51. PRASSE A, PROBST C, BARGAGLI E, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:717-23.
52. INOUYE Y, KANER RJ, GUIOT J, et al.: Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype. *Chest* 2020.
53. LEUSCHNER G, STOCKER F, VEIT T, et al.: Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant* 2017.
54. FLAHERTY KR, WELLS AU, COTTIN V, et al.: Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718–27. [PubMed: 31566307]
55. MAHER TM, CORTE TJ, FISCHER A, et al.: Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:147–57
56. RAGHU G, LEY B, BROWN KK, et al. : Risk factors for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2020; 75:78–80.
57. MONTGOMERY E, MACDONALD PS, NEWTON PJ, et al.: Frailty as a Predictor of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease Referred for Lung Transplantation. *Transplantation* 2020; 104:864–72.
58. YOON HY, KIM TH, SEO JB, et al.: Effects of emphysema on physiological and prognostic characteristics of lung function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019; 24:55–62.
59. BONGARTZ T, NANNINI C, MEDINA-VELASQUEZ YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62:1583-91.
60. BOUROS D, WELLS AU, NICHOLSON AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1581-6.
61. SATO S, MASUI K, NISHINA N, et al.: Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: A multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology* 2018; 57:1212–21.
62. NEWTON CA, BATRA K, TORREALBA J, et al.: Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48:1710–20. [PubMed: 27540018]
63. KHAWAR MU, YAZDANI D, ZHU Z, JANDAROV R, DILLING DF, GUPTA N: Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:949–55.
64. BENDEN C, REA F, BEHR J, et al.: Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1–7.

65. Zaki KS, Aryan Z, Mehta AC, Akindipe O, Budev M: Recurrence of lymphangioleiomyomatosis: Nine years after a bilateral lung transplantation. *World J Transplant* 2016; 6:249–54.
66. El-Chemaly S, Goldberg HJ, Glanville AR: Should mammalian target of rapamycin inhibitors be stopped in women with lymphangioleiomyomatosis awaiting lung transplantation? *Expert Rev Respir Med* 2014; 8:657–60
67. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. *Acute respiratory distress syndrome*. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5:18.
68. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. *Extracorporeal Membrane Oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*. 2018; 378:1965–1975.
69. Chang Y, Lee SO, Shim TS, et al.: Lung Transplantation as a Therapeutic Option in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Transplantation* 2018; 102:829–37. [PubMed: 29189633]
70. Rosenberg AA, Haft JW, Bartlett R, et al.: Prolonged duration ECMO for ARDS: futility, native lung recovery, or transplantation? *ASAIO J* 2013; 59:642–50. [PubMed: 24172270]
71. Cypel M, Keshavjee S: When to consider lung transplantation for COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:944–6. [PubMed: 32857989]
72. Ahmad U, Wang Z, Bryant AS, et al.: Outcomes for lung transplantation for lung cancer in the United Network for Organ Sharing Registry. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:935–40; discussion 40–1.
73. Glanville AR, Wilson BE: Lung transplantation for non-small cell lung cancer and multifocal bronchioalveolar cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2018;19: 351–e8.
74. de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, et al.: Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004; 22:4351–6.
75. Van Raemdonck D, Vos R, Yserbyt J, Decaluwe H, De Leyn P, Verleden GM: Lung cancer: a rare indication for, but frequent complication after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2016;8:S915–s24.