

Insuficiência cardíaca e transplante cardíaco

Heart failure and heart transplantation

Alfredo Inácio Fiorelli¹, Guilherme Henrique Bianchi Coelho²,
José de Lima Oliveira Junior³, Adriana Santos Oliveira⁴

Fiorelli AI, Coelho HB, Oliveira Junior JL, Oliveira AS. Insuficiência cardíaca e transplante cardíaco. Rev Med (São Paulo). 2008 abr.-jun.;87(2):105-20.

RESUMO: A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa definida pela falência do coração em proporcionar suprimento adequado de sangue às necessidades metabólicas tissulares, ou fazê-lo por meio de elevadas pressões de enchimento. Geralmente, resulta de disfunção estrutural ou funcional do coração que compromete a sua capacidade de comportar o volume de enchimento diastólico de sangue ou de realizar sua ejeção. Caracteriza-se por disfunção ventricular e alterações da regulação neurohumoral, acompanhada de sintomas de cansaço aos esforços, retenção hídrica e redução da expectativa de vida. Em nosso meio, a sobrevida da insuficiência cardíaca com o tratamento clínico é estimada em 84%, 63% e 52%, em um, dois e cinco anos, respectivamente. Tem-se observado que a insuficiência cardíaca apresenta maior mortalidade do que muitas modalidades de câncer, como bexiga, mama e próstata, perdendo apenas ao câncer de pulmão. Na fase avançada da doença o transplante cardíaco é a única forma de tratamento capaz de restaurar as funções hemodinâmicas, melhorar a qualidade de vida de a sobrevida. O método foi empregado pioneiramente por Barnard em 1967 e ganhou ampla difusão com a introdução da ciclosporina no esquema imunossupressor. Todavia, ao lado das vantagens oferecidas pelo transplante existem limitações importantes que impedem a sua extensão universal aos pacientes com insuficiência cardíaca terminal. Dentre elas devem-se ressaltar a carência de doadores viáveis, a imunossupressão inespecífica, contra-indicações médicas e psicossociais.

DESCRITORES: Insuficiência cardíaca/fisiopatologia. Insuficiência cardíaca/epidemiologia. Transplante de coração. Evolução clínica. Análise de sobrevida.

1. Diretor da Unidade de Perfusão e Assistência Cardiorrespiratória/Transplante Cardíaco do InCor/HCFMUSP. Médico Supervisor da Liga de Transplante Cardíaco da FMUSP.
2. Coordenador da Liga de Transplante Cardíaco da FMUSP e Aluno do Curso de Especialização em Transplante Cardíaco do InCor/HCFMUSP.
3. Pós-graduando do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP e Aluno do Curso de Especialização em Transplante Cardíaco do InCor/HCFMUSP.
4. Acadêmica do 3º ano de Medicina da FMUSP e Membro da Liga de Transplante da FMUSP.

Endereço para correspondência: Dr. Alfredo Inácio Fiorelli. Rua Morgado de Mateus, 126, Ap. 81. Vila Mariana, São Paulo, SP. CEP: 04015-050. e-mail: fiorelliai@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Desde a antigüidade, os gregos, egípcios e indianos já tinham relatos sobre a insuficiência cardíaca e os romanos usam a dedaleira como medicamento para diferentes afecções do coração. Até os ensinamentos sobre a fisiologia da circulação sangüínea por Willian Harvey, em 1628, pouco havia se avançado sobre as cardiopatias. Ao longo dos tempos a insuficiência cardíaca experimentou diferentes formas de tratamento inapropriadas, como o uso da sangria, o uso de sanguessugas e outros. Ainda em meados do século XIX, chegou-se a propor a drenagem das regiões com edemas através de tubos especialmente construídos para este fim, denominados de tubos de Southey (Figura 1). Em 1785, Willian Withering descreveu as vantagens do uso da digitalis em pacientes com insuficiência cardíaca que se perpetuou nos anos seguintes até hoje. Em 1920, os diuréticos organomercuriais, e, em 1958, os diuréticos tiazídicos passam a ser incorporados na prática clínica, respectivamente¹⁰.

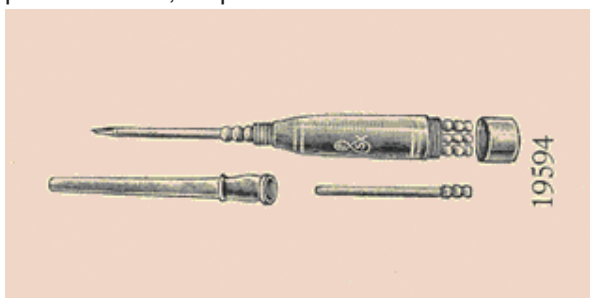


Figura 1. Tubos de Southey que eram usados em portadores de insuficiência cardíaca para o tratamento de edema

Os vasodilatadores somente passaram a ser utilizados com o surgimento da enzima conversora da angiotensina durante a década de 1970 e cujos benefícios foram ressaltados no primeiro estudo cooperativo norte escandinavo (CONSENSUS I) com o enalapril e mostrou melhora na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca⁸.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa definida pela falência do coração em proporcionar suprimento adequado de sangue às necessidades metabólicas tissulares, ou fazê-lo por meio de elevadas pressões de enchimento. Geralmente, resulta de disfunção estrutural ou funcional do coração que compromete a sua capacidade de comportar o volume de enchimento diastólico de sangue ou de realizar sua ejeção. Caracteriza-se por disfunção ventricular e alterações da regulação neurohumoral, acompanhada de

sintomas de cansaço aos esforços, retenção hídrica e redução da expectativa de vida.

A classificação funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA) é a mais comumente empregada e se baseia na atividade física necessária para o aparecimento de sintomas (Tabela 1). A classificação é sujeita à subjetividade do examinador e do examinado. Esta classificação procura avaliar a intolerância do paciente ao exercício utilizando critérios qualitativos não específicos. Muitos estudos utilizam a classificação funcional da NYHA para estratificar a sobrevida dos pacientes como o V-HeFT II (*Veterans Administration Cooperative Vasodilator – Heart Failure Trial II*)⁷, CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) e o SOLVED (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*). Esses estudos demonstraram, entre outros itens, que à medida que se avança na classe funcional a mortalidade cresce na mesma proporção, podendo se atingir índices da ordem de 50% ou mais naqueles pacientes que se encontram em classe III ou IV²⁸.

Tabela 1. Classificação funcional de insuficiência cardíaca segundo a *New York Heart Association* (NYHA)

Classe Funcional	Características Clínicas
I	Sem limitações às atividades físicas habituais.
II	Limitação discreta às atividades físicas habituais em assintomáticos ao repouso.
III	Limitação acentuada às atividades físicas habituais em assintomáticos ao repouso.
IV	Incapacidade de realizar quaisquer atividades físicas habituais sem desconforto e sintomático ao repouso.

O emprego da análise de gases respiratórios associado ao teste de esforço com a determinação do pico de consumo de oxigênio (VO_2) complementa a avaliação prognóstica dos pacientes com insuficiência cardíaca. Diferentes estudos demonstram pior prognóstico em pacientes com VO_2 inferior a 14 mL/Kg/min, e a mortalidade atinge cifras da ordem de até 77% naqueles pacientes com VO_2 inferior a 10 mL/Kg/min⁵.

A insuficiência cardíaca apresenta manifestações clínicas multiformes, e diferentes marcadores têm relação direta com gravidade e, conseqüentemente, com o prognóstico. Na tentativa de se estratificar a gravidade da insuficiência cardíaca foram desenvolvidas diferentes tabelas de risco, destacando-se o *Heart Failure Survival Score*

(HFSS)⁶ e o *Seattle Heart Failure Mode*²⁰, onde este último define o risco de mortalidade em um, dois e cinco anos mediante aos achados clínicos, funcionais, laboratoriais, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, inclusive após instituição da terapêutica. Em nosso meio, a sobrevivência da insuficiência cardíaca com o tratamento clínico é estimada em 84%, 63% e 52%, em um, dois e cinco anos, respectivamente. Estudos populacionais demonstram prognóstico discretamente superior da insuficiência cardíaca naqueles pacientes com fração de ejeção preservada em relação àqueles com disfunção sistólica.

EPIDEMIOLOGIA

A falta de uniformidade universal no conceito da insuficiência cardíaca dificulta a comparação entre os seus dados epidemiológicos entre diferentes países. O estudo de Framingham foi instituído em 1948 e era composto por 5.209 indivíduos, avaliados bianualmente, e a partir de 1971 foram incluídos também os seus filhos. O objetivo principal foi determinar a incidência e prevalência da insuficiência cardíaca. Trata-se da fonte longitudinal mais importante de dados sobre epidemiologia de insuficiência cardíaca, e mostrou que a prevalência da doença nos indivíduos da faixa etária entre 50 e 59 anos de idade é da ordem de 8:1000, saltando drasticamente para 66:1000 em homens e 79:1000 em mulheres na faixa entre 80 e 89 anos¹⁷.

Estatísticas americanas revelam que o risco de internação de homens e mulheres afro-descendentes é superior em 33% e 50%, respectivamente, em relação a indivíduos brancos de sexos equivalentes.

A insuficiência cardíaca é um importante problema crescente de saúde pública de amplitude mundial que apresenta alta mortalidade e morbidade. Estima-se que nos Estados Unidos da América a insuficiência cardíaca apresente prevalência de 5,5 milhões de casos com incidência de 550 mil casos novos por ano e com mortalidade de 300 mil pacientes por ano. No Brasil, a insuficiência cardíaca já se tornou a primeira causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos de idade e a sexta causa de internação em pacientes entre 15 e 59 anos com gasto estimado acima de 225 milhões de reais, somente no ano de 2004. Em relação ao câncer, estudos americanos apontam que a insuficiência cardíaca apresenta maior mortalidade do que muitas modalidades de câncer, como bexiga, mama e próstata, perdendo apenas ao câncer de pulmão²⁴, como mostra a Figura 2.

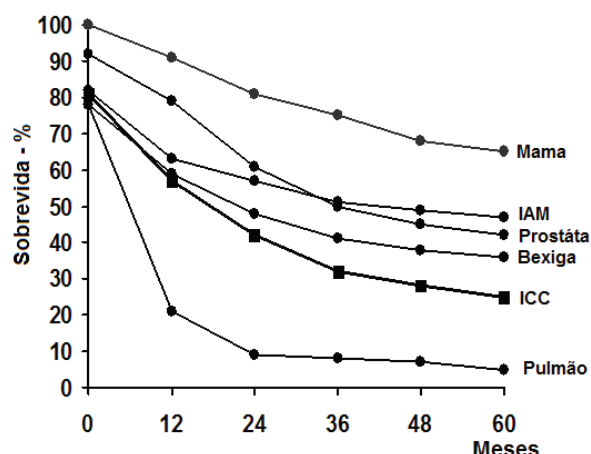


Figura 2. A mortalidade na insuficiência cardíaca (ICC) é maior que muitas formas de câncer, perdendo apenas para o de pulmão. IAM – Infarto Agudo do Miocárdio.

FISIOPATOLOGIA

Na fisiopatologia da insuficiência cardíaca a lesão dos cardiomiócitos leva ao comprometimento da fração de ejeção que está relacionado ao progressivo remodelamento do ventrículo esquerdo. A disfunção sistólica é caracterizada pelo desvio da curva pressão-volume para direita, ou seja, o aumento da pressão diastólica ocorre mediante aumento do volume diastólico. Na disfunção diastólica existe desvio da curva pressão-volume para cima e para esquerda, onde o aumento da pressão diastólica ocorre sem aumento do volume diastólico.

Para o entendimento do desenvolvimento da insuficiência cardíaca alguns conceitos são fundamental importância. Durante a diástole o retorno venoso, principal componente da pré-carga, determina a distensão longitudinal das fibras miocárdicas e produz a tensão diastólica. Pela curva de Frank-Starling quanto maior a distensão do ventrículo maior será a força e contração (Figura 3). A pós-carga caracteriza-se pela força que se opõe à contração ventricular durante o esvaziamento do coração e está relacionada diretamente a resistência vascular sistêmica. Pela lei de LaPlace a tensão gerada na parede do ventrículo é diretamente proporcional à pressão sistólica e ao raio intraventricular, e inversamente proporcional à espessura da parede do ventrículo. A tensão sistólica é um dos principais determinantes da hipertrofia e dilatação ventricular, produzindo o remodelamento miocárdico (Figura 4).

O distúrbio primário da contratilidade miocárdica ou de sobrecarga hemodinâmica leva ao surgimento

de mecanismos adaptativos para manutenção da função de bomba, que incluem:

a) **o mecanismo de Frank-Starling**: quanto maior o estiramento das fibras miocárdicas no final da diástole, maior será a contratilidade miocárdica. A curva determinada pela distensão da fibra e aumento da força de contração se faz de forma direta até determinado ponto, a partir de então a curva atinge um platô de adaptação a partir do qual não ocorre mais intensificação da resposta miocárdica. A distensão persistente leva a deterioração progressiva do miocárdio (Figura 3).

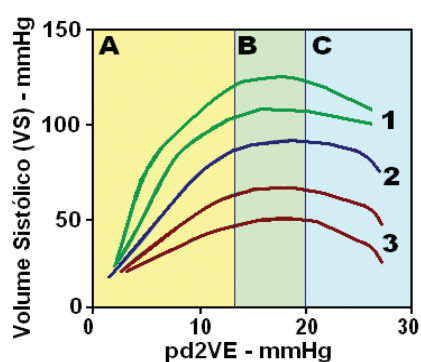


Figura 3. Pela lei de Frank-Starling há o aumento do retorno venoso, ou seja, há aumento pré-carga que promove maior estiramento da fibra cardíaca e aumento da força de contração. Dessa forma pode-se notar na curva de um coração normal (2), à medida que aumenta a pressão diastólica final no interior do ventrículo esquerdo (pd2VE) há aumento proporcional do volume sistólico (VS), dentro de determinado intervalo considerado normal (A). A partir desse ponto maiores estiramentos não são acompanhados de aumento concomitantes do volume sistólico, ocorre um platô da curva, porém, a fibra retorna às suas dimensões iniciais uma vez cessada a distensão excessiva (B). Em situações clínicas onde ocorre progressão do estiramento nota-se piora da contratilidade e o coração entra em franca insuficiência cardíaca (C). Nas curvas 1 a contratilidade encontra-se aumentada por ação de inotrópicos e segue comportamento semelhante ao anteriormente descrito. Nas curvas 3 trata-se de um coração falido que à medida que a doença progride o paciente evolui para choque cardiogênico (C), onde doses elevadas de inotrópicos não conseguem melhorar o débito cardíaco.

b) **ativação de resposta inflamatória e de neurohormônios**: ocorre secundariamente à redução do débito cardíaco e elevação das pressões de enchimento das câmaras cardíacas. Inclui a ativação do sistema adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da liberação de

vasopressina, endotelina, citocinas inflamatórias e peptídeos natriuréticos (ANP e BNP). Em conjunto, o sistema adrenérgico e o renina-angiotensina-aldosterona são responsáveis pela preservação da volemia e manutenção da perfusão de órgãos centrais em estados de hipovolemia. Promovem aumento da contratilidade miocárdica, taquicardia, retenção de sódio e água e vasoconstrição sistêmica. O componente inflamatório da insuficiência cardíaca também tem importância na sua fisiopatologia, pela produção de fator de necrose tumoral, interferon gama e interleucinas 1 e 6, que participam do catabolismo protéico e estão relacionados ao surgimento da caquexia cardíaca. Os peptídeos natriuréticos do tipo A e B são secretados pelos átrios e ventrículos, respectivamente, durante sobrecarga pressórica ou volumétrica. Esses peptídeos promovem vasodilatação periférica e natriurese na tentativa de contrabalançar os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona e adrenérgico, entretanto são invariavelmente insuficientes. O aumento da tensão ventricular é que determina aumento do BNP e pro-BNP.

c) **remodelamento miocárdico**: do ponto de vista macroscópico, o remodelamento significa a dilatação e perda da conformação cardíaca normal. O ventrículo esquerdo perde a forma elíptica e adquire a forma esférica, dilata-se e tem suas paredes adelgadas. A microscopia do miocárdio evidencia a morte de cardiomiócitos por necrose e apoptose, com deposição de colágeno e fibroblastos; há hipertrofia dos cardiomiócitos remanescentes. A necrose ocorre por privação de oxigênio, energia ou agressão direta ao cardiomiócito. Por outro lado, a apoptose é um processo natural de morte programada da célula e depende entre outros fatores da energia, da ação de catecolaminas, angiotensina II, radicais livres, citocinas inflamatórias e da sobrecarga mecânica.

Na insuficiência cardíaca diastólica a fração de ejeção encontra-se geralmente preservada e outros mecanismos estão envolvidos, tais como alterações do relaxamento, comprometimento da complacência, redução da reserva de débito cardíaco e incompetência do aumento da frequência cardíaca. Outras anormalidades podem estar presentes como disfunção de átrio esquerdo acompanhado ou não de fibrilação atrial, rigidez arterial e redução da vasodilatação. A ativação neurohormonal geralmente está presente, mas o remodelamento só ocorre nas formas que evoluem tardiamente com dilatação.

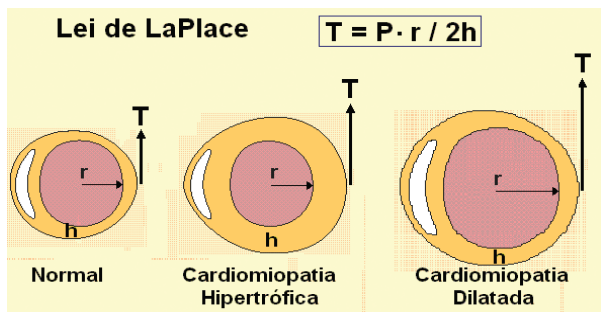


Figura 4. Cortes transversais de um coração normal, com cardiomiopatia hipertrófica e com cardiomiopatia dilatada. Pela lei de LaPlace a tensão sistólica (**T**) na parede do ventrículo esquerdo é diretamente proporcional pressão sistólica no interior do ventrículo (**P**) e o raio da cavidade ventricular (**r**), e inversamente proporcional a espessura da parede (**h**). Dessa forma à medida que o ventrículo esquerdo sofre o processo de remodelamento a contração é menos eficiente, pois a câmara falida deve gerar maior tensão na sua parede para efetivar a sístole.

MANIFESTAÇÃO E DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na insuficiência cardíaca os achados de história e exame físico são de grande valor por fornecerem subsídios para o diagnóstico da síndrome, informações sobre a etiologia e prognóstico. A presença de ortopnéia e dispnéia paroxística noturna são sintomas mais específicos encontrados na insuficiência cardíaca. Dor torácica e palpitação são também queixas comuns. A dor torácica pode ser de característica anginosa, atípica ou ventilatória dependente. Os antecedentes pessoais e familiares, bem como o interrogatório sobre os demais aparelhos, podem acrescentar dados fundamentais para inferência sobre a etiologia e existência de morbidades associadas.

Ao exame físico os achados incluem manifestações próprias da doença cardíaca no coração e outras manifestações sistêmicas secundárias à insuficiência cardíaca ou da doença de base. Salienta-

se o desvio do *ictus cordis* para baixo e para esquerda, a presença de sopros, elevação de pressão venosa jugular, edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, refluxo hepatojugular, estertores pulmonares, derrame pleural, ascite, taquicardia, galope de terceira ou quarta bulhas, pulso alternante, tempo de enchimento capilar aumentado, taquipnéia e cianose. A persistência de terceira bulha e de pressão venosa central elevada em pacientes tratados com insuficiência cardíaca confere pior prognóstico.

Os critérios mais utilizados para o diagnóstico são os de Framingham¹¹ e os de Boston²³ (Tabelas 2 e 3). O critério de cardiomegalia na radiografia de tórax, embora ainda importante, tem sido substituído pelos dados do ecocardiograma ou de outros exames. Três quesitos são fundamentais no diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: (1) presença de sinais ou sintomas; 2) presença de função ventricular esquerda normal ou pouco alterada (fração de ejeção $\geq 45\%$); 3) evidências de relaxamento anormal do ventrículo esquerdo ou distensibilidade reduzida. Na insuficiência cardíaca com fração de ventrículo esquerdo preservada, embora o padrão seja a comprovação de pressões elevadas intracardíacas sem coração aumentado, dados ecocardiográficos de hipertrofia associados a informações do ecodoppler-tecidual ou do fluxo mitral, e análises laboratoriais de BNP ou pró-BNP que podem auxiliar no diagnóstico.

Os critérios de Boston são de fácil aplicabilidade por necessitar apenas da história, exame físico e uma radiografia de tórax. Sua pontuação se divide entre três categorias, e atribui no máximo 4 pontos a cada categoria em um total de 12 pontos. O diagnóstico de insuficiência cardíaca se faz quando a somatória dos pontos resulta entre 8 a 12, sendo considerado diagnóstico de possível insuficiência cardíaca quando a somatória está entre 5 e 7 pontos, e pouco provável quando inferior a 4 pontos.

Tendo como base os critérios de Framingham, o diagnóstico de insuficiência cardíaca se faz quando há a presença de dois sinais maiores ou um sinal maior e dois sinais menores.

Tabela 2. Critérios de Framingham

Sinais maiores	Dispnéia paroxística noturna	Terceira bulha
	Ingurgitação jugular	Refluxo hepatojugular
	Estertores finos nas bases pulmonares	PV > 16 cm H ₂ O
	Cardiomegalia	Edema agudo de pulmão
Sinais menores	Dispnéia de esforço	Derrame pleural
	Tosse noturna	FC > 120 bpm
	Edema nos tornozelos	Diminuição da capacidade vital
	Hepatomegalia	Perda de 4,5 Kg ou mais em 5 dias, em resposta ao tratamento

Tabela 3. Critérios de Boston

		Pontos	
História	Dispnéia em repouso	4	
	Ortopnéia	4	
	Dispnéia paroxística noturna	3	
	Dispnéia ao andar no plano	2	
	Dispnéia ao subir escadas	1	
Exame Físico	Taquicardia	91 -110 > 110	1 2
	Elevação da pressão venosa	< 6 cm de H ₂ O > 6 cm de H ₂ O	2 3
	Hepatomegalia ou edema		3
	Dor em membros inferiores		3
	Crepitação pulmonar basal		1
	Crepitação pulmonar acima das bases		3
	Terceira bulha		4
	Sibilos		2
	Radiografia de Tórax	Edema alveolar pulmonar	
Edema intersticial pulmonar			3
Derrame pleural bilateral			3
Índice cardiotorácico > 0,5			3
Inversão do padrão vascular pulmonar			2

TRANSPLANTE CARDÍACO

Histórico

O transplante cardíaco em humanos com sucesso teve seu início na Universidade de Cape Town, África do Sul, em 3 de dezembro de 1967, com a cirurgia realizada por Barnard. A técnica cirúrgica realizada já vinha sendo desenvolvida com base em pesquisas experimentais, como aquelas lideradas por Carrel e Guthrie, em 1905, que realizaram despretensiosamente o primeiro transplante cardíaco heterotópico, em posição cervical²².

As pesquisas experimentais prosseguiram nas décadas seguintes, principalmente com o desenvolvimento da circulação extracorpórea. Assim, em 1960, Lower e Shumway obtiveram as primeiras séries de transplantes ortotópicos experimentais com sucesso, cujos princípios utilizados foram aplicados mais tarde nos primeiros transplantes em humanos e permaneceram praticamente inalterados²¹. O primeiro transplante cardíaco humano com sucesso foi realizado por Barnard³ e o interesse pelos transplantes cardíacos estendeu-se por todo o mundo, e já no ano seguinte foram operados 101 pacientes.

No dia 26 de maio de 1968, Zerbini e Decourt

realizaram o primeiro transplante cardíaco da América Latina e o décimo sétimo no mundo, em um paciente portador de miocardiopatia dilatada³⁰. Dois outros pacientes foram operados, um deles com sobrevida superior a um ano. O desconhecimento técnico sobre a rejeição e a ausência de medicações eficazes para seu controle, associada a complicações infecciosas levaram a crescente descrédito do procedimento em virtude de resultados desfavoráveis.

Os anos que se seguiram foram marcados pela redução do número de transplantes e dos centros que mantinham seus programas ativos. A década de 70 destacou-se no desenvolvimento de medicamentos capazes de controlar os processos de rejeição e pelos trabalhos desenvolvidos na Universidade de Stanford, onde Shumway e seu grupo estabeleceram os critérios clássicos destinados à seleção dos doadores e dos receptores de coração. Com a introdução da ciclosporina na década de 1980 pôde-se constatar melhora na sobrevida dos pacientes para 80,7% no primeiro ano e 59,7% no quinto ano após a operação.

O registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation*, de 2007, demonstra a experiência acumulada de 76538 transplantes cardíacos ortotópicos, realizados em 352 centros

espalhados por diversos países, onde 3040 foram realizados em 2006¹. Em 1999, foi estabelecida a I Diretriz sobre Transplante Cardíaco no Brasil e até então haviam sido registrados 792 transplantes cardíacos, realizados em 16 centros ativos¹⁷.

Seleção do doador

O resultado do transplante cardíaco depende da qualidade dos corações dos doadores. A avaliação desses corações visa assegurar que seja capaz de manter condições hemodinâmicas adequadas no receptor para garantir a sua sobrevivência e estar isento de transmitir doenças infecciosas ou tumorais.

Nas primeiras séries de transplantes cardíacos realizados no final dos anos 1960, o coração doador somente era retirado após a completa parada cardíaca, onde o ritmo era monitorizado pela eletrocardiografia. Para se obter órgãos em melhores condições de preservação houve a necessidade de se aplicar o conceito de morte encefálica, denominação melhor aplicada atualmente para expressar a ausência das funções do tronco cerebral.

Os critérios de morte encefálica inicialmente adotados referiam-se aqueles publicados pelo *Committee of the Harvard Medical School*, em 1968. Posteriormente, dois outros centros se pronunciaram a respeito dos critérios de morte a *University of Minnesota*, em 1971, e o *National Institutes of Health*, em 1975. A partir de então, para reduzir a lesão miocárdica, os doadores passaram a ser mantidos artificialmente com o uso de ventiladores e catecolaminas, garantindo assim condições hemodinâmicas estáveis até o momento da cardiectomia. No Brasil, por meio da Resolução N° 1752/04, o Conselho Federal de Medicina publicou os critérios mais recentes adotados no diagnóstico da morte encefálica. Muito embora tenha ampliado o investimento para aumentar o número de doadores de órgãos para transplante, a carência ainda é muito grande, não sendo possível atender-se à demanda dos pacientes em lista. O número de candidatos ao transplante cardíaco que morre aguardando um órgão varia entre 25 a 40% em diferentes centros internacionais.

Considera-se como potencial doador de órgãos a todo indivíduo vítima de lesão cerebral fatal conhecida, com diagnóstico clínico de morte encefálica confirmada por um exame gráfico que demonstre ausência da função ou circulação cerebral e com o consentimento de doação de órgãos devidamente autorizado pelos familiares. As principais causas de morte encefálica são os traumatismos,

ferimentos por arma de fogo, acidentes vasculares cerebrais, as neoplasias e outras que ocorrem com menor frequência. A atual legislação brasileira dos transplantes (*Lei Federal N° 9434 de 04.02.97, MP/N° 1959-27 de 24.10. 2000, MP/N° 2083-31 e MP/N° 2083-32*) determina que após a morte os órgãos possam ser retirados para transplante mediante consentimento expresso dos familiares.

No diagnóstico clínico da morte encefálica é obrigatório o conhecimento da causa do coma, para excluir a possibilidade de intoxicações metabólicas ou exógenas. Os seguintes parâmetros neurológicos devem ser observados: coma profundo aperceptivo e arreativo; apnéia; midríase parálitica; ausência de reflexos óculo-motor e córneo-palpebral. Para confirmação do diagnóstico clínico da morte encefálica os parâmetros acima descritos devem permanecer inalterados por período superior a seis horas. A sua documentação laboratorial é obrigatória e deve ser realizada por um dos métodos que confirme a ausência de fluxo cerebral, como a arteriografia, a cintilografia ou o ecodoppler transcraniano, ou, ainda, que comprove a inatividade cerebral, como o eletroencefalograma ou o potencial evocado.

O escasso número de doadores tem contribuído para a procura de órgãos à distância, método este proposto pioneiramente pelo grupo de Stanford e utilizado em mais de 80% da experiência internacional. No Brasil esta realidade é diferente, onde poucos casos ocorrem à distância e a maioria na mesma comunidade. O tempo de isquemia do coração não deve ultrapassar o limite de 4 a 6 horas para que o transplante seja realizado com segurança.

A histocompatibilidade entre o doador e o receptor é avaliada pela compatibilidade obrigatória entre os grupos sanguíneos ABO e a obtenção do resultado negativo da prova cruzada de linfócitos do doador com o soro do receptor (*cross-match*). Nos receptores cuja reatividade linfocitária é inferior a 10%, frente a um painel de linfócitos, não há obrigatoriedade de se aguardar o resultado da prova cruzada para se iniciar a operação. O fator Rh não é valorizado no caso dos transplantes de órgãos e a compatibilidade HLA tem apenas valor retrospectivo.

Na avaliação dos doadores associa-se a radiografia de tórax, o eletrocardiograma, o ecocardiograma e em situações especiais o cateterismo cardíaco. Na investigação laboratorial é incluída em caráter de urgência a sorologia para sífilis, hepatite, doença de Chagas e SIDA. As determinações das sorologias para citomegalovírus e toxoplasmose apresentam valor no seguimento clínico do paciente.

Escolha dos receptores de coração

A seleção dos candidatos ao transplante deve ser criteriosa com identificação dos fatores de risco e de enfermidades coexistentes. Estão dentre os principais fatores de mau prognóstico de sobrevida, destacando-se pela importância: a fração de ejeção ventricular reduzida, a classe funcional III/IV (NYHA), a elevação das catecolaminas séricas, hiponatremia, pressão capilar pulmonar elevada, índice cardíaco

reduzido, arritmias ventriculares e o consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) reduzido durante exercício. Mancini et al., em 1991, observaram que pacientes com VO_2 max superior a 14 mL/Kg/min apresentavam expectativa de vida em um ano de 94%, sem transplante²³. Ao contrário daqueles que apresentavam índice inferior à 10 mL/Kg/min, onde a expectativa de vida era inferior a 30% em um ano. Na Tabela 4 encontram-se descritos os principais itens a serem analisados na avaliação clínica dos candidatos ao transplante.

Tabela 4. Avaliação do candidato ao transplante cardíaco

Avaliação Obrigatória	<p>História, exame físico e estado nutricional. Função renal, hepática e tireoideana. Ultra-som de abdome. Hemograma completo, coagulograma, urinálise, Na⁺/K⁺, glicemia, EPF, PSA, colesterol, triglicérides. Mamografia e Papanicolaou. Eletrocardiograma, Radiografia de Tórax e Ecodopplercardiograma. Estudo hemodinâmico completo com determinação da RVP. Tipo sanguíneo e Painel de Anticorpos. Sorologia: HIV, CMV, EBV, VDRL, Toxoplasmose, Chagas, Hepatite B e C. VO_2max em CF III ou duvidosa. Avaliação psicológica, social, odontológica e ginecológica.</p>
Avaliação Dispensável	<p>Ventriculografia radioisotópica e Coronarioventriculografia. Biópsia endomiocárdica, Holter-24h, VO_2max e dosagem de catecolaminas. Clearance de creatinina, sorologia para herpes simples, varicela e rubéola Avaliação da psiquiatria, pneumologia ou neurologia. Avaliação de viabilidade miocárdica em miocardiopatia isquêmica. Parasitológico de fezes, PSA, CMV, EBV e HLA.</p>

Fonte: Adaptado da I Diretrizes sobre Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 1999¹³.

Durante a avaliação clínica objetiva-se a confirmação da gravidade da cardiopatia; descartar a possibilidade de terapias opcionais, como revascularização do miocárdio ou substituição valvar; verificar a ausência de contra-indicações e estimar o prognóstico em curto prazo afim de que possa auxiliar o momento de incluir o paciente em lista de espera. Não existem grandes controvérsias na indicação do transplante cardíaco na presença de doenças cardíacas irreversíveis sem outras possibilidades de tratamento convencional e com expectativa de vida limitada. A maior discussão ocorre no estabelecimento do real momento da indicação para o transplante, nos pacientes críticos e que apresentam contra-indicações relativas ao procedimento. Nesses pacientes a equipe médica deve-se apoiar na experiência acumulada e na aplicação de protocolos conhecidos que incluam os fatores de risco com mau prognóstico. Uma vez indicado o transplante devem-se excluir aquelas condições que aumentam a morbimortalidade no período pós-transplante (Tabela 5).

Tabela 5. Fatores de risco no transplante cardíaco

Idade.
Enfermidades coexistentes de mau prognóstico.
Miocardiopatia infiltrativa ou inflamatória.
Hipertensão arterial pulmonar irreversível.
Doenças pulmonares parenquimatosas irreversíveis.
Tromboembolismo pulmonar agudo.
Doença vascular cerebral ou periférica severa.
Disfunção renal ou hepática irreversível.
Úlcera péptica, diverticulose ou diverticulite ativa.
Diabetes dependente de insulina com alterações viscerais.
Obesidade ou osteoporose severa.
Infecção ativa ou neoplasia coexistente.
Instabilidade psicossocial, toxicomania ou ambas.

A mortalidade pós-operatória aumenta progressivamente nos pacientes com resistência vascular pulmonar acima de 2,5 unidades Wood. A maioria dos centros excluem os pacientes com resistência vascular pulmonar superior a 4 ou 6 unidades Wood, ou gradiente transpulmonar maior que 15 mmHg¹⁸. A hipertensão pulmonar é um fator alto de risco após o transplante e representa a principal causa de disfunção do ventrículo direito do doador no pós-operatório.

O ventrículo direito do coração doador não é suficientemente desenvolvido do ponto de vista anatômico para vencer a resistência vascular pulmonar elevada. A reversibilidade da resistência vascular pulmonar é avaliada pela resposta ao uso de vasodilatadores pulmonares incluindo oxigênio, óxido nítrico, nitroprussiato de sódio, adenosina ou prostaciclina. A função pulmonar deve ser avaliada adequadamente sem a presença de insuficiência cardíaca descompensada. A doença obstrutiva crônica com redução do volume expiratório forçado inferior a 50% do predito aumenta o risco de complicações respiratórias no pós-operatório. A presença de bronquite crônica, broquiectasias, tromboembolismo ou infarto pulmonar recente aumenta o risco de infecções pulmonares com fístulas broncopleurais após o transplante.

O tratamento da insuficiência cardíaca com catecolaminas em baixas doses auxilia na identificação dos pacientes com disfunção renal secundária a hipoperfusão. Deve-se ter em mente que os imunossupressores são hepatotóxicos e nefrotóxicos, agravando disfunções pré-existentes. A etiologia e a reversibilidade da disfunção renal devem ser avaliadas antes de se contra-indicar o transplante cardíaco ou de se indicar o transplante renal associado.

A úlcera péptica ativa é contra-indicação temporal ao transplante pelo risco de hemorragia, assim como a diverticulite ou colites recorrentes aumentam o risco de peritonites fatais no pós-operatório. Os pacientes portadores de colecistopatia crônica calculosa devem ser operados antes do transplante. A exposição prévia do receptor ao vírus da hepatite C aumenta o risco de hepatopatias após o transplante, porém parece não interferir na sobrevida. Atualmente, a maioria dos protocolos exclui os pacientes com diabetes melito que dependem de insulina e aqueles com manifestações sistêmicas da doença, como arteriopatia, retinopatia, nefropatia e neuropatia. Não é infrequente que alguns pacientes adquiram diabetes melito após o transplante e aqueles controlados anteriormente com dieta passem a requerer insulina.

A presença de arteriopatia periférica, da carótida ou ambas aumenta o risco intra-operatório

de acidente vascular cerebral, associado aos efeitos aterogênicos dos corticóides que podem acelerar a progressão da própria aterosclerose. A obesidade é um fator de risco ao transplante, quer pela dificuldade de se encontrar um doador compatível ou pela maior incidência de complicações no pós-operatório. Tem-se considerado que peso corpóreo superior a 150% do ideal é um alto fator de risco ao transplante, bem como no desenvolvimento tardio da doença vascular do enxerto.

As infecções agudas são fatores de exclusão temporária pelo risco fatal que apresentam após o transplante. Os efeitos da imunossupressão sobre as neoplasias potencialmente curadas não são totalmente conhecidos, assim tem-se recomendado de forma intuitiva excluir os pacientes com período inferior a cinco anos de evolução do tumor. A presença de neoplasias é contra-indicação absoluta para o transplante considerando-se o tempo de sobrevida imposto pela enfermidade e o risco de progressão do tumor pela imunossupressão. Os tumores cardíacos primários são raros ainda que existam publicações com êxito, a maioria morre precocemente por disseminação metastática e, portanto, a indicação do transplante deve ser cautelosa^{9,25}. Na Tabela 6 encontram-se descritas as principais indicações atualmente aceitas para o transplante cardíaco^{9,13,25}.

A manutenção dos pacientes que aguardam transplante em lista de espera exige cuidados multiprofissionais e, principalmente, experiência da equipe médica no manuseio terapêutico da insuficiência cardíaca. São pacientes graves com o mínimo de reserva cardíaca e requerem a manutenção da terapêutica em doses ótimas e de cuidados gerais. A descompensação cardíaca pode ocorrer a qualquer instante, tornando-se necessário o rígido controle periódico. É de fundamental importância a conscientização do uso de dieta hipossódica (até 3 a 5g/dia) ou mesmo assódica e redução controlada das atividades físicas.

O conceito de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico é variável e depende entre outros fatores da experiência da equipe em aplicar a terapêutica considerada em dose plena, da aderência ao tratamento e da confiabilidade das informações fornecidas pelo paciente. O tratamento da insuficiência cardíaca deve obrigatoriamente incluir fármacos que retardem a progressão da doença, reduzam as reinternações, a mortalidade e os sintomas. Na Tabela 7 encontram-se relacionados os principais medicamentos utilizados no tratamento, cuja orientação foi adaptada das I Diretrizes sobre Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 1999¹³.

Tabela 6. Indicações para o transplante cardíaco

Indicações Absolutas	<ol style="list-style-type: none"> 1. VO₂max < 10 mL/kg/min, tendo alcançado o limite anaeróbio. CF IV. 2. Hospitalizações recorrentes por insuficiência cardíaca. 3. Isquemia miocárdica limitante e não susceptível de revascularização ou angioplastia, com FE < 20%. 4. Arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes e refratárias. 5. Pacientes em situação de prioridade.
Indicações Relativas	<ol style="list-style-type: none"> 1. VO₂max < 14 mL/kg/min e limitação da atividade diária. CF III-IV. 2. Hospitalizações recorrentes por ICC. Acúmulo hídrico por hipoperfusão renal. 3. Isquemia miocárdica limitante e não susceptível de revascularização ou angioplastia, com FE < 30%. 4. Arritmia ventricular freqüente com antecedentes de morte súbita.
Indicações Inadequadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fração de ejeção < 20%, isolada. CF I-II. 2. Angina estável com fração de ejeção > 20%. 3. Arritmias ventriculares prévias. VO₂max > 14 mL/kg/min, sem outros fatores.
Critérios de Prioridade	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choque cardiogênico em uso de catecolaminas. 2. Choque cardiogênico em uso de assistência circulatória mecânica ou ventilação mecânica por falência cardíaca. 3. Retransplante agudo por falência primária do enxerto. 4. Arritmias cardíacas malignas e incontroláveis.

Tabela 7. Fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca

Orientações Aceitas	<ol style="list-style-type: none"> 1. IECA em doses máximas toleradas. 2. Hidralazina-isossorbida, se houver intolerância aos IECA. 3. Beta-bloqueadores se tolerados (carvedilol, bisoprolol, ou metoprolol) para CF III ou II. 4. Digoxina em pacientes com sintomas não tolerados ou em risco de hospitalização por ICC. 5. Digoxina nos casos de FA e resposta ventricular alta. Pode-se adicionar amiodarona. 6. Diurético se houver sinais/sintomas de congestão. Espironolactona 7. Anticoagulantes na FA ou eventos embólicos prévios ou trombos intracardíacos. 8. Amiodarona para arritmia sintomática ou taquicardia ventricular sustentada.
Orientações Discutíveis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Digoxina para todos os pacientes sintomáticos não isquêmicos sem FA. 2. Vasodilatador adicional (nitratos) para pacientes sintomáticos. 3. Amiodarona para miocardiopatia dilatada idiopática. 4. Anticoagulante para aumento importante de ventrículo esquerdo. 5. Amlodipina para miocardiopatia dilatada com risco reduzido de edema agudo dos pulmões. 6. Bloqueador AT1 na intolerância ao IECA e principalmente em idosos. 7. Beta-bloqueadores se tolerados (carvedilol, bisoprolol, ou metoprolol) para CF IV.
Orientações Não Aceitas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bloqueadores de canal de cálcio (exceto amlodipina) na ausência de angina ou HAS. 2. Medicações para tratamento de arritmias ventriculares assintomáticas. 3. Uso intermitente de dobutamina em pacientes na ausência de instabilidade hemodinâmica. 4. Introdução de digital para assintomáticos ou com baixo risco de hospitalização. 5. Digoxina para miocardiopatia isquêmica sem FA com arritmia ventricular complexa.

Fonte: Adaptado da I Diretrizes sobre Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1999¹⁷.

AT1 - Receptores da angiotensina 1, CF - Classe Funcional, FA - Fibrilação atrial, HAS - hipertensão arterial sistêmica, ICC - Insuficiência cardíaca congestiva e IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Técnica operatória

Preparo do coração do doador

A retirada múltipla de órgãos é praticada rotineiramente e exige perfeito sincronismo entre as equipes envolvidas no processo. A toracotomia mediana é a via de acesso para exposição dos órgãos

intracavitários. A avaliação macroscópica do coração tem importância para complementar a seleção do doador, avaliando o desempenho do ventrículo direito, identificando presença de placas de ateromas ou frêmitos em aorta e coronárias.

Administra-se heparina na dose de 400 UI/Kg de peso corpóreo, por via endovenosa, antes do início da retirada dos órgãos. A aorta é pinçada próximo à

emergência do tronco braquicefálico, seguindo-se a infusão de solução cardioplégica cristalóide a 4°C e a infusão de solução salina gelada no saco pericárdico. Mantêm-se as câmaras cardíacas descomprimidas, evitando-se a suas distensões. Após a remoção, o

coração é imediatamente transportado em sacos plásticos estéreis contendo solução salina gelada a 4°C. Na Figura 5 pode se observar o preparo dos átrios do coração doador para implante pela técnica clássica.

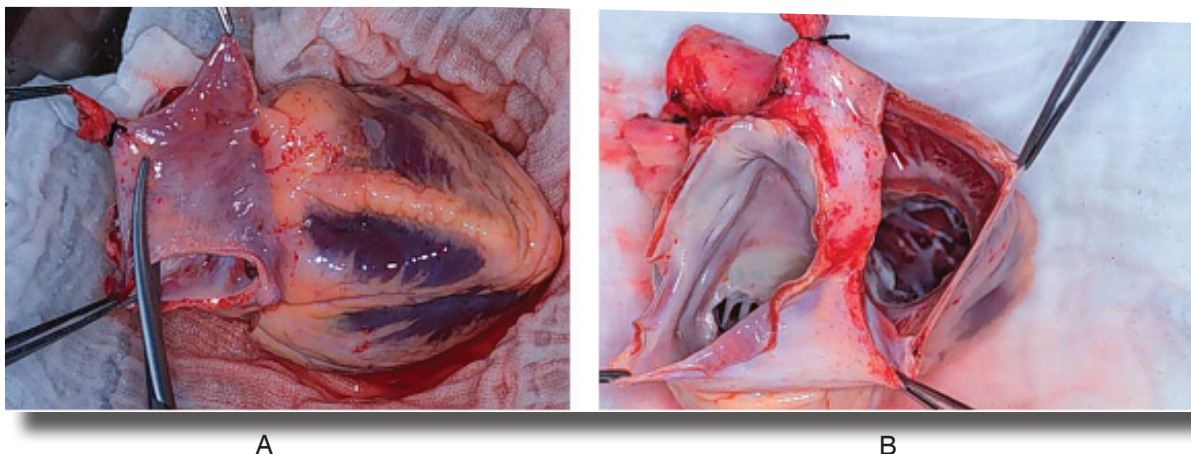


Figura 5. Preparo dos átrios do coração para transplante pela técnica clássica. A) Átrio Direito, B) Átrios Esquerdo e Direito preparados para o implante do coração doador.

Operação no receptor

Na técnica convencional²⁷ a retirada do coração nativo é realizada basicamente pela excisão dos seus ventrículos, incluindo as valvas cardíacas, com secção nos planos atrioventricular e ventrículo-arterial (Figura 6). Os átrios remanescentes servirão de suporte para receber o coração doador.

Inicia-se o implante do coração doador pela anastomose dos átrios esquerdo em direção ao septo interatrial e finaliza-se com o fechamento do átrio direito. Em algumas situações as dimensões dos átrios do receptor são excessivamente grandes e dificultam o ajuste perfeito com os átrios do doador. Nestes casos recomenda-se para o átrio direito a sua redução pelo fechamento do seu

ângulo inferior junto à desembocadura da veia cava inferior. A terceira anastomose a ser realizada é a do tronco pulmonar, cujos tamanhos e diâmetros devem estar perfeitamente compatíveis, tendo-se como ponto de orientação o alinhamento de uma das comissuras pulmonares. Outra forma de orientação refere-se à utilização da abertura das artérias pulmonares dobradas em direção ao tronco e o alinhamento das carinas, anterior e posteriormente. A anastomose da aorta obedece aos mesmos princípios descritos para o tronco pulmonar, iniciando-se pela parede posterior em direção ao ponto médio da parede anterior. Antes da abertura da pinça aórtica devem-se realizar as manobras habituais para a retirada de ar do interior das cavidades cardíacas.

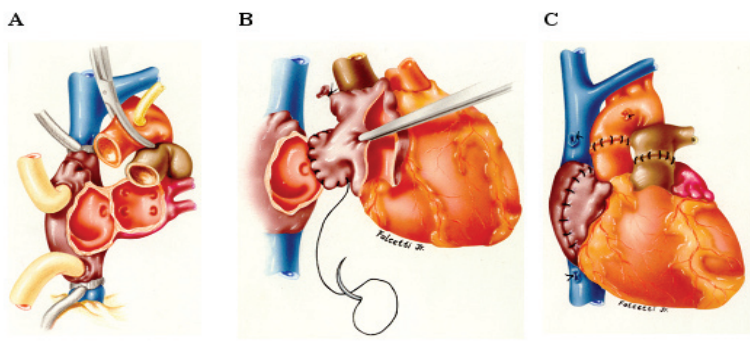


Figura 6. Transplante pela técnica clássica. A) Retirada do coração nativo; B) Anastomose dos átrios esquerdo; C) Aspecto final das anastomoses

Atualmente, tem-se dado ênfase à técnica do transplante ortotópico total, descrita inicialmente por Yacoub et al., em 1989²⁹, e posteriormente apresentada por Dreyfus et al., em 1991¹⁴. A razão básica do emprego desta técnica apóia-se na hipótese de que a anastomose direta das veias pulmonares e das veias cavas mantém intactos os átrios do doador oferecendo maior estabilidade elétrica e maior capacidade de bomba. A distorção

das câmaras cardíacas é menor e, portanto, haveria menor incidência de insuficiência valvar tricúspide e mitral no pós-operatório, todavia, os resultados clínicos ainda são controversos e requerem maior experiência clínica. Uma variante técnica refere-se à anastomose do átrio esquerdo em orifício único (Figura 7), como ocorre no método convencional e as veias cavas do receptor são ligadas diretamente nas cavas do doador.

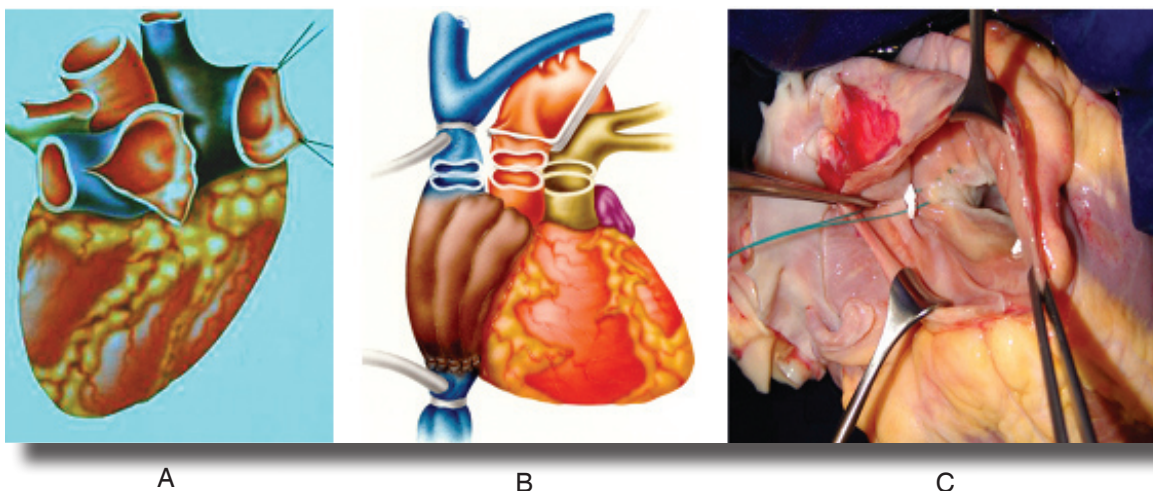


Figura 7. Transplante pela técnica bicaval. A – Preparo do coração doador; B – Anastomoses arteriais e das veias cavas; C – Anuloplastia da valva tricúspide pela técnica DeVega para reduzir a insuficiência tricúspide em longo prazo, podendo ser utilizada no coração do doador em qualquer técnica de implante do enxerto.

O transplante heterotópico foi uma das primeiras modalidades de operações experimentais, iniciada por Carrel e Guthrie⁶ e, posteriormente, por Demikhow¹². Todavia, foi aplicado pioneiramente na prática clínica por Barnard et al.⁴, em 1974, sendo inicialmente empregada como suporte ao ventrículo esquerdo e, mais tarde, como assistência biventricular. O transplante heterotópico não é o método de eleição, suas indicações tem sido restritas e poucos centros apresentam larga experiência com este procedimento. As indicações para o transplante heterotópico são basicamente as mesmas adotadas no transplante ortotópico. Todavia, o transplante heterotópico tem sido reservado para situações especiais, tais como:

- receptor com resistência vascular pulmonar elevada, acima de 6 a 8 U Wood;
- quando o receptor encontra-se em estado crítico e existe grande desproporção com o peso do doador;
- quando a viabilidade do coração doador pode estar comprometida por tempo de anóxia prolongado

ou proteção miocárdica comprometida;

- quando é possível a recuperação do coração receptor, como nas miocardites ou após cirurgia cardíaca.

A incidência de insuficiência tricúspide no pós-operatório de transplante cardíaco varia de 40 a 90% dos casos, sendo dependente de muitos fatores como a utilização da técnica cirúrgica clássica, a realização de biopsias endomiocárdicas, a presença de hipertensão pulmonar e processos de rejeição e disfunção de ventrículo direito. A presença de insuficiência tricúspide de moderada a severa leva a congestão hepatorenal, ascite e edema de membro, com comprometimento da sobrevida. Atualmente o grupo do InCor-HC/FMUSP tem proposto a realização de anuloplastia de valva tricúspide com o objetivo de reduzir a incidência de disfunção valvar no pós-operatório¹⁶. Esta técnica é de fácil realização e não acrescenta maior morbidade ao procedimento, reduz a incidência de insuficiência tricúspide e não interfere no comprometimento hemodinâmico do enxerto.

Evolução clínica após o transplante

No pós-operatório os cuidados e as medidas de suporte não diferem substancialmente daquelas empregadas habitualmente aos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em geral. A recuperação do coração desnervado geralmente ocorre em uma semana e durante este período o uso de fármacos inotrópicos positivos (*dopamina, dobutamina ou isoprenalina*) e de vasodilatadores (*nitroprussiato, nitroglicerina ou prostanglandina*) constitui-se em valioso recurso para auxiliar nesta fase de adaptação²⁶.

A disfunção do nó sinusal é a principal causa imediata de bradiarritmia, seguida de anomalias da condução atrioventricular, geralmente são reversíveis e decorrentes da anóxia do enxerto, do traumatismo cirúrgico ou de anomalias da artéria do nó sinusal. A estimulação cardíaca artificial temporária deve ser empregada quando a bradicardia é mais acentuada, porém na sua persistência indica-se o implante de marcapasso definitivo. Em nossa experiência 12,3% dos pacientes operados necessitaram de estimulação cardíaca temporária e 3,5% de definitiva.

Tem-se admitido que a imunossupressão acarrete vasoconstrição da arteríola eferente, que associada à ação tóxica direta nos túbulos renais determina a perda de função do néfron e predispõe o aparecimento de hipertensão arterial. As prostaglandinas, a endotelina e a ciclosporina-A são os principais mediadores dessa vasoconstrição e aquela última apresenta ação direta no tônus da musculatura lisa dos vasos. Todavia, a fisiopatologia da nefropatia no transplante é controversa e multifatorial, sendo inicialmente reversível e dose dependente, tornando-se mais tarde irreversível. Com a ciclosporina-A a nefrotoxicidade é inevitável, podendo-se minimizar este efeito com a redução da imunossupressão. A elevação progressiva nos níveis de creatinina pode ser observada já a partir do sexto mês de evolução, acompanhada de uremia desproporcionada, hipercalcemia, hiperuricemia e queda de excreção urinária de sódio.

O esquema tríplice de imunossupressão é composto pela associação de ciclosporina-A, corticóide e azatioprina, estando presente nos protocolos atuais para minimizar os efeitos de cada fármaco isoladamente. A ciclosporina-A somente é introduzida no 2° ou 3° dia de pós-operatório por via oral na dose de 3 a 5 mg/Kg de peso corpóreo, fracionada em duas tomadas, desde que a função renal e o estado hemodinâmico estejam preservados. Se a realimentação não pode ocorrer, então, este fármaco é administrado por via endovenosa na dose diária de 1 mg/Kg de peso corpóreo, em oito horas. Na presença de qualquer manifestação de

disfunção renal, oligúria ou aumento de creatinina, a ciclosporina-A deve ser reduzida ou suspensa temporariamente. Nesta última situação, tem-se associado a imunoglobulina antitimocitária (ATG) ou antilinfocitária (ALG) na dose de 10 mg/Kg de peso corpóreo, por período de até duas semanas, ajustando-se a dose em função do número de linfócitos. Os anticorpos monoclonais contra linfócitos T3 (OKT3) também podem ser utilizados com benefícios controversos.

Posteriormente, a imunossupressão é reduzida progressivamente, em função do tempo de evolução e dos resultados das biópsias, mantendo-se tardiamente com prednisona na dose de 0,2 mg/Kg de peso corpóreo, azatioprina com 1 a 2 mg/Kg e ciclosporina-A com 3 a 5 mg/kg de peso corpóreo. Esta orientação apóia-se no fato de que os episódios de rejeição são mais freqüentes e severos nos primeiros meses após o transplante, tornando-se, posteriormente, mais esporádicos e benignos. O esquema de imunossupressão pode ser modificado em função da evolução clínica, nas rejeições, infecções, hiperglicemia persistente e nas neoplasias. Durante os períodos de rejeição (moderada-severa), utiliza-se a pulsoterapia endovenosa com 500mg de metil-prednisolona durante três dias, podendo ser repetida caso não ocorra a sua regressão. Nos casos de difícil regressão utiliza-se um dos imunossupressores linfocíticos citados (ATG ou OKT3) e nos casos recorrentes tem-se associado o metotrexate com resultados satisfatórios.

A distribuição da incidência dos processos infecciosos acompanha a curva de rejeição, sendo mais freqüente e mais grave nos primeiros meses após o transplante, pois nesta fase a imunossupressão é mais intensa. Na fase imediata ao transplante predominam as infecções hospitalares, associadas à contaminação no intra-operatório em relação à pré-operatória, ocasionadas por estafilococos ou por gram negativos. Posteriormente, predominam as infecções por oportunistas, como o citomegalovírus, pneumocistis e fungos.

A antibioticoprofilaxia tem sido proposta para infecções específicas. Assim, nos primeiros meses após o tratamento da rejeição aguda, a pirimetamina e trimetopim-sulfametoxazol têm sido empregadas na prevenção da toxoplasmose e da pneumocistose, respectivamente. Nos casos de infecção por citomegalovírus a profilaxia com aciclovir, ganciclovir ou imunoglobulina é controversa, apesar desta infecção estar associada à alta morbidade e mortalidade. Todavia, quando o doador apresenta sorologia positiva para o citomegalovírus e o receptor resultado negativo, a profilaxia está indicada, considerando-se o risco de 25 a 45% do

aparecimento da forma clínica de infecção. Em estudo multicêntrico – *Transplant Cardiologists Reserch Database* –, onde foram analisadas somente as infecções graves que necessitaram de terapia oral ou endovenosa, observou-se incidência de 0,5 episódios de infecção/paciente ano, após o transplante cardíaco. Verificou-se também que 68% dos pacientes não apresentaram infecção, 21% tiveram um episódio de infecção e 11% deles apresentaram mais de um episódio de infecção¹⁹.

A doença vascular do enxerto é o resultado final da agressão imunológica crônica à íntima do vaso, predispondo ao aparecimento da isquemia miocárdica silenciosa, que, ao lado da fibrose miocárdica, causam disfunções em longo prazo no coração transplantado. A patogênese e os fatores coadjuvantes que atuam no seu aparecimento continuam incertos, discutindo-se a participação da agregação plaquetária sobre as lesões endoteliais e a ação de anticorpos citotóxicos. Recentemente tem-se discutido a participação da infecção por citomegalovírus e as alterações dos lipídios como fatores coadjuvantes no aparecimento dessa complicação após o transplante. Nas formas mais graves, a manifestação clínica usual é o infarto do miocárdio seguido da disfunção ventricular ou a morte súbita. O emprego da cinecoronariografia é o único exame que confirma diagnóstico da lesão coronária, uma vez que os exames não invasivos apresentam resultados com baixa sensibilidade.

Na nossa série, os resultados têm mostrado que a incidência dessa complicação ocorre no primeiro ano de evolução em 13,6% dos pacientes, aumentando progressivamente até a 44,4% no quinto ano^{2,15}. Esses dados são comparáveis aos reportados na literatura e a introdução da ciclosporina-A na imunossupressão não parece ter modificado a sua incidência. As avaliações dos achados cinecoronariográficos no transplante cardíaco confirmaram que as obstruções coronárias acometem geralmente os segmentos distais. A ocorrência de lesões críticas isoladas é muito rara no transplante, diminuindo as chances de angioplastia.

Em 83,3% das necropsias em nossa experiência observaram-se sinais de obstrução coronária, enquanto que a angiografia detectou apenas em 33,3%, confirmando que a incidência da lesão coronária é superior àquela observada em estudos cineangiográficos. Por outro lado, estudos morfológicos têm demonstrado que um grande número de disfunções ventriculares parece ser decorrente de alterações isquêmicas causadas por oclusões dos pequenos vasos intramurais e que não são evidenciados na angiografia.

A hepatotoxicidade da imunossupressão, em especial pela azatioprina ou ciclosporina-A, pode

ser responsável pela elevação transitória inicial das enzimas hepáticas e das bilirrubinas. Essas alterações acentuam-se quando no pré-operatório há congestão passiva crônica como conseqüência do baixo débito. A ciclosporina-A predispõe à estase biliar, com elevação em geral da bilirrubina direta e da fosfatase alcalina. Em nossa série 15,9% dos pacientes desenvolveram colecistite.

Limitações e perspectivas do transplante cardíaco

A despeito dos grandes benefícios que o transplante propicia, em termos de melhora da perspectiva e qualidade de vida, existem três importantes limitações:

- *contra-indicações médicas e psicossociais;*
- *falta de doadores;*
- *efeitos colaterais dos agentes imunossupressores.*

No Instituto do Coração, analisando-se pacientes referidos para o transplante verificou-se que as contra-indicações médicas e psicossociais foram responsáveis por cerca de 25% das causas de exclusão, refletindo as condições socioeconômicas do país. A falta de doadores é problema mundial. Estudo da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) mostrou que 28% dos pacientes candidatos ao transplante morrem ou são retirados da lista de espera. Em nossa instituição, dos pacientes listados, após dois anos, pouco mais de 40% é operado e quase 60% morre ou é retirado da fila de transplante por melhora clínica ou surgimento de contra-indicações. Finalmente, como já mencionado, a terapia imunossupressora pelo caráter inespecífico ou tóxico gera significativa morbimortalidade.

Entre as perspectivas futuras, aquela que surgiu como extraordinariamente promissor foi o uso de corações de animais, processo este denominado de xenotransplante. Após alguns estudos procurando modificar o órgão no momento do transplante, o que é particularmente difícil no coração pelo tempo limitado de anóxia, os esforços se concentravam na criação de animais transgênicos. Embora o ideal fosse a utilização de espécie concordante, ou seja, o macaco, existem obstáculos de várias naturezas que levaram à eleição do porco como doador de escolha pela disponibilidade e peso compatível.

A barreira imunológica, no entanto, é maior, pois todos os primatas têm na superfície de suas células moléculas de α -galactose (GAL), e o homem tem naturalmente anticorpos anti-GAL. Neste tipo de xenotransplante discordante, a reação antígeno-anticorpo desencadeia imediatamente o processo de rejeição humoral hiperaguda mediada pela cascata

do complemento, lesão vascular do enxerto e perda imediata do mesmo. A opção que se considerou mais viável, no entanto, no campo de xenotransplante foi a criação de porcos transgênicos. Existe a possibilidade de manipulação de vários tipos de genes sendo a mais freqüente a introdução do gene que codifica o fator de inibição do complemento humano visando impedir a rejeição hiperaguda. Considerados todos esses problemas do transplante de coração de porcos a serem mais bem conhecidos, resta um obstáculo maior que é a presença de doenças virais, por retrovírus, no porco.

Quanto à imunossupressão, recentemente foram introduzidos novos fármacos, novos anticorpos monoclonais e novas estratégias não farmacológicas. O FK506 já está em uso clínico e é mais potente que a ciclosporina, porém tem outros importantes inconvenientes, como a maior nefrotoxicidade. Seu local de ação é semelhante à ciclosporina bloqueando a ligação do cálcio com a calcineurina após o

reconhecimento antigênico. Ambos os fármacos têm o mesmo mecanismo de ação e não devem ser associados. Outro agente em uso no transplante renal e que começa a ser usado no cardíaco é a rapamicina. Seu sítio de ação é diferente da ciclosporina, na etapa seguinte da ativação do sistema imune. Por esse mecanismo diferente de ação uma perspectiva importante é a associação da rapamicina com ciclosporina, ambas com baixas doses.

Finalmente, uma perspectiva que tem despertado extraordinário interesse e mobilizado grande esforço é o transplante de células e não de todo o órgão. Diferentes tipos de células têm sido utilizados nos estudos experimentais, desde células fetais até células do próprio indivíduo. Estas últimas são as que têm sido as preferidas, inclusive as que tiveram uso clínico em pequeno número de paciente. São utilizadas células denominadas tronco, indiferenciadas do músculo esquelético (células satélites) ou da medula.

Fiorelli AI, Coelho HB, Oliveira Junior JL, Oliveira AS. Heart failure and heart transplantation. Rev Med (São Paulo). 2008 abr.-jun.;87(2):105-20.

ABSTRACT: Heart failure is a complex syndrome defined by the failure of the heart to provide adequate supply of blood to the needs metabolic tissue, or do so through high pressure of filling. Generally, results from structural or functional dysfunction of the heart that compromises its ability to contain the volume of filling diastolic blood or perform their ejection. It is characterized by ventricular dysfunction and changes in Neurohumoral regulation, accompanied by symptoms of fatigue for the efforts, water retention and reduction in life expectancy. In our environment, the survival of heart failure with clinical treatment is estimated at 84%, 63% and 52% in one, two and five years respectively. It has been observed that heart failure presents a higher mortality than many forms of cancer such as bladder, breast and prostate, losing only to lung cancer. In the advanced stage of the disease heart transplantation is the only form of treatment able to restore the functions hemodynamic, improving quality of life for the survival. The method was employed initially by Barnard in 1967 and gained wide circulation with the introduction of the immunosuppressant cyclosporine in the scheme. However, alongside the advantages offered by the transplant there are important limitations that prevent its spread universal to patients with terminal heart failure. Among them should be emphasized the lack of viable donor, the nonspecific immunosuppression, contra-indications medical and psychosocial.

KEY WORDS: Heart failure/physiopathology. Heart failure/epidemiology. Heart transplantation. Clinical evolution. Survival analysis.

REFERÊNCIAS

1. Aurora P, Boucek MM, Christie J, Dobbels F, Edwards LB, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric lung and heart/lung transplantation report - 2007. J Heart Lung Transplant. 2007;26(12):1223-8.
2. Bacal F. Avaliação dos fatores de risco e dos métodos diagnósticos da doença vascular do enxerto em pacientes assintomáticos após transplante cardíaco [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
3. Barnard C. The operation. A human cardiac transplantation: An interim report of the successful operation performed at Groote Schuur Hospital Cape Town. S Afr Med J. 1967;41:1271.
4. Barnard CN, Losman JG, Curcio CA, Sánchez HE, Wolpowitz A, Barnard MS. The advantage of

- heterotopic cardiac transplantaton over orthotopic cardiac transplantation in the manangement of severe acute rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;74:918.
5. Carlson KJ, Lee DC-S, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chron Dis.* 1985;38:733-9.
 6. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am Med.* 1905;10:1101.
 7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-10.
 8. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (consensus). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
 9. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:3593-612.
 10. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. História e epidemiologia. In: Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC da insuficiência cardíaca. Tecmed Ed.; 2006. p.14.
 11. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951;41:279-86.
 12. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. New York: Consultants Bureau; 1962.
 13. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73 (supl 5).
 14. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an the standart technique. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1181.
 15. Fiorelli AI. Contribuição ao estudo da função do ventrículo esquerdo no pós-operatório de transplante cardíaco [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1992.
 16. Fiorelli AI, Stolf NAG, Abreu Filho CAC, Santos RHB, Bucco FHA, Fiorelli LR, et al. Prophylactic donor tricuspid annuloplasty in orthotopic bicaval heart transplantation *Transplant Proc.* 2007;39:2527-30.
 17. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-15.
 18. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of Heart Transplantation. *J Heart Transplant.* 1988;7:331-6.
 19. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(3):355-66.
 20. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model. Prediction of Survival in Heart Failure.
 21. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960; 11:18.
 22. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of Peak Exercise Oxygen Consumption and the Heart Failure Survival Score for Serial Risk Stratification in Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2005;95:734-41.
 23. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778.
 24. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J.* 2002;4 (Suppl D):50-8.
 25. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. Twenty-fourth Bethesda conference: cardiac transplantation: Task Force 3: recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:21-31.
 26. Pascual JM, Fiorelli AI, Bellotti GM, Stolf NA, Jatene AD. Prostacyclin in the management of pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9:644-51.
 27. Shumway NE. Recent advances in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1983;15:1221.
 28. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 29. Yacoub MH, Radley-Smith R. Heart transplantation in infants and children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;2:206.
 30. Zerbini EJ, Decourt LV. Experience on three cases of human heart transplantation. In: Symposium Mondial Deuxième Level Heart transplantation, Annals of the 2nd. World Symposium, Quebec, 1969. p.179.

Recebido para publicação: 03/03/2008

Aceito para publicação: 03/04/2008