

Artigo de Revisão

2

Transplante cardíaco: Para quem? Quando?

Ellen Barroso

AFSA - Especialização em transplante cardíaco no Hôpital La Pitié-Salpêtrière da Universidade de Paris. Cardiologista do Serviço de Cirurgia Cardíaca do HUCCF/UFRJ e Coordenadora da Câmara Técnica de Transplante Cardíaco do Rio de Janeiro / SES

“La transplantation cardiaque: ni trop tôt ni trop tard”.

Uma das primeiras lições que aprendemos ao trabalhar com transplantes está sintetizada nessa frase através de um jogo de palavras que todo cardiologista deve ter sempre em sua memória ao tratar um paciente com Insuficiência Cardíaca Congestiva.

Estima-se que a Insuficiência Cardíaca afeta só nos EUA aproximadamente 4.7 milhões de americanos, com 550 mil novos casos diagnosticados anualmente. A sobrevida a cinco anos desses pacientes é de aproximadamente 50%, enquanto a taxa de mortalidade anual dos pacientes com doença avançada pode exceder os 50%.

Na década de 90 acompanhamos a evolução dos avanços clínicos e cirúrgicos no tratamento dos pacientes com Insuficiência Cardíaca nos seus estágios mais avançados, modificando dessa forma a morbi-mortalidade relacionada a essa síndrome.

Nesse período surgiram novas classes de medicamentos que foram avaliados após inúmeros estudos multicêntricos e que confirmaram seus benefícios, permitindo não só uma maior sobrevida bem como uma melhora na qualidade de vida desses pacientes.

As alternativas cirúrgicas para o tratamento da ICC também tiveram destaque especial com o surgimento de novas técnicas promissoras e o uso dos mecanismos de assistência circulatória que serviriam como “ponte para o transplante cardíaco”.

No entanto, apesar de todos esses avanços, a expectativa de vida desses pacientes permanece limitada pela história natural da doença. Diante dessa evolução inexorável com a qual nos confrontamos diariamente surgiu a idéia do título desse artigo: Transplante Cardíaco – Para quem? Quando?

O transplante cardíaco evoluiu nos últimos 30 anos de um procedimento experimental, com 25% taxa de sobrevida a um ano, para uma terapia aceitável, com uma taxa de sobrevida de 85% a um ano do transplante e 70% a cinco anos do transplante.

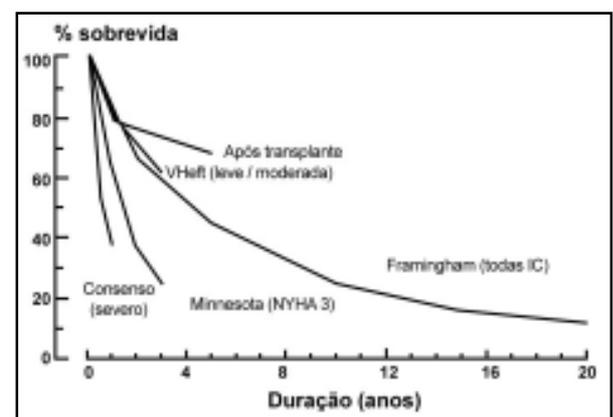


Figura 1

Sobrevida após transplante in Epidemiologie de l'insuffisance cardiaque. (Greffes Cardiaques Ed. Flammarion)

Dados da International Society of Heart and Lung Transplantations apontam um total de mais de 30000 transplantes realizados em todo o mundo nesse período.

Na sua fase inicial, a despeito dos resultados satisfatórios obtidos no pós-operatório imediato, a maioria dos pacientes vinha a falecer em razão das complicações relacionadas aos episódios de rejeição aguda e infecciosas em razão da inexistência de uma droga imunossupressora que permitisse uma melhor sobrevida.

Esse foi o motivo pelo qual a maioria das equipes cirúrgicas decidiram interromper os seus programas de transplante e apenas poucos centros no mundo persistiram com eles.

No final da década de 70, foi isolada a partir de um fungo uma substância que apresentou propriedades imunossupressoras potentes sendo denominada Ciclosporina.

A partir da sua utilização na prática clínica e a comprovação da sua eficácia como imunossupressor, no início do anos 80, houve uma retomada do interesse geral pelos programas de transplante em vários centros no mundo.

Entretanto o crescimento do número de pacientes selecionados para um transplante cardíaco não foi acompanhado na mesma proporção por um aumento do número de potenciais doadores. Várias estratégias foram utilizadas a fim de se modificar essa realidade que representa em todo o mundo o principal fator limitante à expansão dos programas de transplante.

Indicações do Transplante Cardíaco

Várias são as etiologias das cardiomiopatias dilatadas - idiopáticas, isquêmicas, valvulares, congênitas, chagásicas, pós-puerperal - que podem ser beneficiadas pelo transplante cardíaco.

O transplante cardíaco deve ser considerado para pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) classe III / IV da NYHA com sintomas incapacitantes ou com alto risco de morte dentro de um ano e sem possibilidade de outra alternativa de tratamento clínico ou cirúrgico.

Para a otimização do tratamento clínico, preconiza-se a associação de drogas como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), espirolactona e os betabloqueadores, em especial

o Carvedilol, se tolerados, para a redução da mortalidade e dos sintomas, e o uso de digital e diuréticos para a redução dos sintomas.

No entanto, não raro, encontramos pacientes com ICC refratária e que dependem do uso associado de aminas vasoativas e de mecanismos de suporte circulatório como Balão de Contrapulsção Intra-aórtico (BIA), Jarvick, Cardiowest, Novacor até o surgimento de um doador imunologicamente compatível, o que implicará na realização do transplante em condições clínicas mais instáveis e exigirá um esforço maior no controle hemodinâmico e metabólico no pós-operatório.

A insuficiência cardíaca só deve ser considerada refratária após a otimização da terapêutica, a remoção dos fatores reversíveis e a correção dos fatores desencadeantes. O uso da Tailored Therapy para pacientes com ICC Classe Funcional IV, necessitando de suporte inotrópico para melhora do débito cardíaco com a monitorização dos parâmetros hemodinâmicos por 24/48 h., tem apresentado resultados satisfatórios. Um programa combinado de esclarecimentos sobre a doença, associado a exercícios progressivos, com a atuação de uma equipe multidisciplinar tem reduzido de forma significativa as taxas de re-hospitalização por ICC em mais de 75%.

Fatores de pior prognóstico na ICC

1 - Clínicos:

- Ritmo de galope ou B3
- Classe da NYHA

2 - Biológicos:

- Fator atrial natriurético > 100 pg/ml
- Noradrenalina > 7 mm/1 (800 pg/ml)
- Sódio < 137mm/1
- Creatininemia > 130 mm/1
- Dosagem do BNP

3 - Eletrocardiograma e Estudo Eletrofisiológico

- Bloqueio de ramo esquerdo
- Salvas de mais de 4 ESV
- Potenciais tardios
- TV induzida por estudo eletrofisiológico

4 - Hemodinâmicos:

- Fração de Ejeção < 20%
- PCP > 20 mmHg
- IC < 2,5 l/min/m²

5 - Ecocardiograma:

- Diâmetro telediastólico do VE > 70 mm .

6 - Telerradiografia de tórax:

- Índice cardiorácico > 0,55

7 - Avaliação da capacidade funcional através da medida do Consumo Máximo de O₂ pela Ergoespirometria (VO₂)

Equivalência da Classe Funcional com o Consumo Máximo de Oxigênio e o Limiar Anaeróbico

Classe Funcional		VO2 max	Limiar Anaeróbico
NYHA	Weber	ml/kg/min	ml/kg/min
I	A	> 20	> 14
II	B	16 - 20	11 - 14
III	C	10 - 15	8 - 11
IV	D	< 10	< 8

Atualmente já está claramente estabelecido que a redução do Consumo Máximo de Oxigênio (VO2 max), calculado de forma direta a partir da medida do volume de gás expirado durante uma prova de esforço, fornece uma **avaliação objetiva** da capacidade funcional de exercício e representa um critério prognóstico essencial nos pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada.

Segundo estudos de Mancini et col., realizados em 114 pacientes ambulatoriais portadores de cardiomiopatia dilatada, encontrou-se uma sobrevida a um ano de 94% e a dois anos de 84% nos pacientes em que o VO2 max. era superior a 14 ml/kg/min. No entanto a sobrevida foi de 47% em um ano nos pacientes em que o VO2 estava entre 10-14 ml/kg/min e de apenas 30% em um ano nos pacientes em que o VO2 era inferior a 10 ml/kg/min.

Em razão das dificuldades para a realização da Ergoespirometria no nosso meio, muitas equipes utilizam a avaliação indireta da capacidade funcional através do Teste dos Seis minutos.

Critérios de seleção do receptor para Transplante Cardíaco:**Grupo I: Transplante Indispensável**

- VO2 < 10 ml/kg/min
- Isquemia miocárdica grave limitando as atividades rotineiras, não tratável por cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.
- Arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes e refratárias a todo tipo de tratamento.

Grupo II: Transplante provável

- VO2 < 14 ml/kg/min
- Limitação maior das atividades cotidianas.
- Isquemia recorrente não tratável por RVM OU PTCA.
- Instabilidade do balanço hídrico e da função renal mesmo com adequado seguimento do controle de peso, restrição hídrica e salina.

Grupo III: Indicações inadequadas ao Tx Cardíaco.

- VO > 15 ml/kg/min sem outras indicações.
- Antecedentes de passagem em classe III /IV da NYHA.
- Arritmias ventriculares prévias
- Fração de Ejeção < 20%

Hipertensão Arterial Pulmonar:

A avaliação da Resistência Arterial Pulmonar (RAP) com as medidas dos parâmetros hemodinâmicos através de um cateterismo direito é imprescindível no protocolo do transplante cardíaco.

A maioria das equipes estabelece que pacientes cuja RAP esteja acima de 4-6 UWOOD devem ser excluídos dos protocolos de transplante cardíaco ortotópico, podendo ser considerada a possibilidade de um transplante heterotópico ou coração – pulmão.

A realização dos testes farmacológicos com drogas vasodilatadoras ou inotrópicos que determinam se a RAP é fixa ou reversível deve ser feita com intervalos de no máximo seis meses durante a permanência do paciente nas listas de espera do transplante cardíaco.

Várias substâncias podem ser utilizadas para os testes como o nitroprussiato, dobutamina, enoximone, prostaciclina e o óxido nítrico.

Dosagem do BNP

Nos últimos anos, surgiu a possibilidade de estratificação e prognóstico da ICC através da avaliação quantitativa da dosagem dos peptídeos natriuréticos, em especial do BNP (peptídeo natriurético cerebral). Estudos recentes, como o de Dao e col. estabelecem uma estreita correlação entre a gravidade da ICC (leve / moderada / grave) e o progressivo aumento dos níveis do BNP.

Avaliação do candidato a receptor

As equipes cirúrgicas sabem que a avaliação clínica pré-operatória tem início com a realização de um extenso protocolo que permita avaliar os fatores prognósticos e identificar possíveis co-morbidades.

- História, exame físico e estado nutricional.
- Avaliação cardiológica:
- ECG / Rx de Tórax
- Ecocardiograma transtorácico
- Ergoespirometria
- Holter de 24 hs.
- Estudo hemodinâmico (avaliação da RVP)
- Coronarioventriculografia
- Cintilografia (viabilidade miocárdica)
- Biópsia endomiocárdica
- Dosagem de catecolaminas

Avaliação extra-cardíaca

1. Digestiva

- Ultra-som de abdome
- Endoscopia digestiva
- Colonoscopia

2. Respiratória

- Telerradiografia de tórax
- Provas de Função respiratória
- Cintigrafia Pulmonar
- Cateterismo Direito

3. Renal:

- Clearance de Creatinina
- Ultra-som renal e vésico-prostático.

4. Infeciosa:

- Panorâmica dentária
- Rx dos seios da face
- Exame cérvico-vaginal
- Exame cito-bacteriológico da urina.
- Sorologias HIV, HTLV, CMV, Hepatite A/B/C, Chagas, VDRL, Toxoplasma

5. Imuno-hematológica.

- Tipagem ABO / HLA
- Painel de Reatividade de Anticorpos
- Pesquisa de Aglutininas irregulares
- Pesquisa de anticorpos linfocitotóxicos

6. Reumatológica e neurológica

- Radiografia da coluna e pélvica
- Densitometria óssea
- Tomografia cerebral / Eletroencefalograma

7. Vascular

- Doppler de MMII
- Doppler de Carótidas e Vertebrais
- Doppler de Aorta abdominal.

8. Avaliação após 45 anos

- Antígeno específico da próstata.
- Ultra-som prostático
- Mamografia
- Ultra-som pélvico

Contra-indicações ao Transplante Cardíaco:

Após minuciosa avaliação dos diversos aparelhos e sistemas, temos condições de definir as principais contra-indicações ao transplante cardíaco.

As contra-indicações são divididas em absolutas e relativas. Estas últimas devem-se a evidências conflitantes ou opiniões divergentes sobre a utilidade ou eficácia do transplante.

Devemos ressaltar o aspecto multidisciplinar em que profissionais de diferentes áreas da saúde, em especial da Psicologia médica e do Serviço social, têm dado grandes contribuições para a decisão de inclusão ou não dos pacientes na lista dos transplantes.

1- ABSOLUTAS

• Definitivas

- SIDA
- Câncer nos últimos 3 anos (exceto de colo uterino e pele)
- Incompatibilidade na prova cruzada entre doador e receptor
- Doença pulmonar severa
- Idade acima de 65 anos
- Resistência Arterial Pulmonar elevada (acima de 6 UW) não reversível, após o teste com vasodilatadores
- Pressão sistólica Artéria Pulmonar > 60 mmHg
- Gradiente transpulmonar > 15 mmHg
- Disfunção hepática avançada (Bilirrubina > 2.5 mg/dl, Transaminases mais de duas vezes acima do valor normal)
- Disfunção renal grave ou irreversível (Creatinina sérica > 2 mg/dl; clearance de creatinina < 50 ml/min)
- Doenças sistêmicas como LES
- Diabetes mellitus insulino-dependente com lesão nos órgãos alvo
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Doença cerebrovascular ou periférica grave
- Caquexia acentuada
- Instabilidade psiquiátrica grave sem condições de aderência ao tratamento medicamentoso a longo prazo.
- História de ingesta alcoólica recorrente ou abuso de drogas.
- Ausência de sistemas de suporte familiar e social
- Impossibilidade de estabelecer endereço fixo ou número de telefone
- Comprometimento cognitivo grave com limitação da compreensão do tratamento médico

- **Transitórias:**
 - Infecção aguda ou crônica em atividade
 - Úlcera péptica em atividade
 - Embolia pulmonar (< 3 semanas sem uso de trombolítico)

- **Relativas:**

Classe II a:

Evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia

- Peso elevado
- Diabetes mellitus insulino-dependente sem lesão nos órgãos alvo
- Insuficiência renal (considerar transplante associado)
- Idade superior a 60 anos com estado geral conservado em ausência de co-morbidade
- Inadequadas condições psicossociais corrigíveis
- Infarto pulmonar (3 meses)

Classe II b:

Utilidade/eficácia é menos bem estabelecida por evidência/opinião

- Diverticulite
- Doença cerebrovascular ou periférica
- Gradiente transpulmonar > 15 mmHg
- Insuficiência renal não secundária a ICC (*clearance* inferior a 30ml/kg/min)
- Tumor com certeza de cura com menos de 3 anos de evolução
- Amiloidose
- Sarcoidose
- Hepatite B ou C sem lesão hepática irreversível

Algumas doenças podem ser consideradas contra-indicações na ausência de outras exclusões:

- Amiloidose
- Esclerodermia
- Sarcoidose
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Distrofia muscular de Duchene
- Obesidade mórbida (> 125-150% do peso ideal)
- Estados de hipercoagulabilidade

Indicação do Transplante Cardíaco: a hora do transplante nas cardiomiopatias

Duas situações notadamente diferentes podem se apresentar na prática clínica.

Paciente Instável

Naqueles pacientes que dependem de drogas inotrópicas positivas ou de suporte mecânico está

claro que a qualidade de vida e o prognóstico serão melhores com o transplante.

Nesses casos a indicação do transplante cardíaco é formal na ausência das contra-indicações anteriormente citadas.

Devemos guardar na memória que a taxa de mortalidade é de 14% a 30 dias pós-transplante (num paciente em que o estado pré-operatório era estável) e a sobrevida a um ano é de 80-85% contra "0%" na ausência de transplante.

Paciente Estável com tratamento médico ambulatorial:

O cardiologista deverá sempre levar em conta:

- A raridade dos enxertos
- O fato de que o transplante melhora a qualidade de vida e o prognóstico vital do paciente.

Está bem estabelecido de acordo com os registros internacionais de transplante cardíaco que a sobrevida após o transplante cardíaco (80-90% a um ano, 75% a 5 anos, 72% a 10 anos) é melhor do que a sobrevida espontânea dos pacientes (30-50% à 5 anos).

Dessa forma, é necessário determinar os pacientes com maior risco de degradação hemodinâmica rápida ou de morte súbita que devem ser inscritos com prioridade na lista de receptores.

Transplante cardíaco nas cardiomiopatias hipertróficas

A indicação de um transplante cardíaco nas cardiomiopatias hipertróficas é excepcional. Em 1990, 3000 transplantes foram realizados em todo o mundo sendo que apenas dois foram por cardiomiopatia hipertrófica.

Conforme um estudo de Shirani e Maron sobre as causas da indicação de transplante em 10 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica durante 15 anos, foi observado que 90% destes foram transplantados por ICC refratária ao tratamento médico, com dilatação e redução da fração de ejeção associado a um afinamento progressivo das paredes do VE.

Também devemos considerar a Insuficiência Cardíaca Diastólica refratária ao tratamento e ao implante de um marcapasso ainda que a função sistólica esteja pouco alterada.

A presença de arritmias refratárias ao tratamento permite que o paciente possa se beneficiar pelo implante de um desfibrilador o que constitui uma alternativa a ser discutida.

Transplante cardíaco nas cardiopatias isquêmicas:

Indicar um transplante cardíaco para um coronariopata implica em responder a 3 questões:

1. O transplante pode assegurar um modo de vida normal e prolongar a esperança de vida ?
2. Qual a duração da sobrevivência de um paciente considerado em estágio terminal no qual uma terapêutica cirúrgica convencional não é mais possível?
3. Existe uma contra-indicação e em sua ausência qual a prioridade a ser atribuída na lista de espera para esse paciente?

A resposta a primeira questão é que com a experiência adquirida ao longo dos últimos anos o transplante pode assegurar uma melhor qualidade de vida. Ao preço de uma mortalidade operatória de 10 %, segundo dados do ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) a sobrevivência de 85% a um ano e de 70% a cinco anos. É sempre importante lembrar esses dados a fim de comparar a esperança de sobrevivência desse paciente com outras modalidades terapêuticas.

Na doença coronária, a mortalidade a um ano aumenta de forma exponencial com a diminuição da FE e atinge praticamente 50% quando a FE é inferior a 20%. No entanto, uma FE de 20 % não é suficiente para uma *indicação imediata* de transplante pois alguns pacientes conservam uma capacidade funcional aceitável e apresentam-se relativamente pouco sintomáticos. Inversamente, nos pacientes que apresentam associado uma Insuficiência Mitral moderada a grave a FE está subestimada e um valor de 30% já representa um estágio crítico.

A avaliação ecocardiográfica da FE é observador dependente sendo necessário para uma determinação mais precisa desse parâmetro o uso do método de Simpson.

É necessário assegurarmos que essa disfunção ventricular grave não seja reversível por uma revascularização cirúrgica.

Para tal, devemos fundamentar nossa opinião sobre os sinais e sintomas do paciente.

Quando o angor é o sintoma dominante, podemos deduzir que a disfunção miocárdica seja parcialmente

reversível com a correção da isquemia. Nesse caso uma revascularização miocárdica convencional deverá ser a primeira opção.

Quando a dispnéia é o sintoma dominante a disfunção ventricular esquerda é frequentemente irreversível em consequência a múltiplos infartos ou de uma fibrose miocárdica.

A existência de miocárdio viável deve ser investigada a partir de métodos disponíveis em nosso meio como a cintilografia miocárdica com Thallium 201 ou com o uso da Tomografia por emissão de positons (TEP) que representa o método de referência não sendo porém no momento acessível em todos os serviços.

Transplante Cardíaco nas patologias valvulares

Em razão da alta prevalência da doença reumática em nosso meio a indicação de um transplante cardíaco nos pacientes valvulares será maior do que nos países da Europa e nos EUA. No entanto essa indicação ocupa o terceiro lugar em relação as indicações clássicas de cardiopatias isquêmicas e de cardiomiopatias.

Não dispomos na literatura de grandes estudos que nos permitam responder se a sobrevivência de um paciente transplantado por doença valvular é a mesma que a das demais cardiopatias.

A mortalidade operatória tende a ser mais elevada em razão de um maior número de co-morbidades e em particular os antecedentes de cirurgia cardíaca prévia na maioria dos casos.

Devemos considerar como sinais de gravidade o conjunto de uma insuficiência cardíaca não responsiva ao tratamento medicamentoso, uma alteração grave da função ventricular esquerda com uma FE inferior a 30% e a presença de distúrbios do ritmo ventricular. Mesmo nessas eventualidades, a primeira etapa ainda é a discussão de uma cirurgia clássica para a cura da valvulopatia.

Nos casos de insucesso com o tratamento cirúrgico e a persistência dos sinais de descompensação apesar da associação medicamentosa o transplante cardíaco poderá ser proposto. As indicações de um transplante para uma válvula nativa são excepcionais em pacientes com ICC nas formas extremas em classe funcional IV, com FE inferior a 20%.

Referências bibliográficas:

1. Dorent R.- Bilan du receveur- In Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I. Eds - Greffes Cardiaques – Paris: Flammarion Médecine – Sciences,1996.
2. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco – Arquivos Brasileiros de Cardiologia – Vol.73, Suplemento V, Setembro 1999
3. Constanzo MR, Augustine C., Bourge R., et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3593-612
4. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
5. Stevenson LW. Medical management before cardiac transplantation. In: Emery RW, Miller LW. Eds - *Handbook of Cardiac Transplantation*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996: 1.
6. O'Connell JB, Gunnar RM, Evans RW et al: Task Force 1. Organization of heart transplantation in the USA. *J.Am.Coll. Cardiol* 1993: 22: 8-14.
7. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Stevenson LW, et al. Long-term use of a left Ventricular Assist Device for end-stage Heart Failure. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure. REMATCH Study Group *N Engl J Med*, 2001, Vol 345 no 20: 1435-43.
8. Miller LW, Kubo SH, Young JB et al: Report of the consensus conference on candidate selection for cardiac transplantation. *J. Heart and Lung Transplant* 1995; 14:562-571.
9. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucck MM, Novick RJ The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation - seventeenth official report - 2000 - *J. Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-31.
10. Sharples LD, Caine N, Mullins P, et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation: rejection, infection and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991;52: 244-52
11. Stolf NAG. Transplante cardíaco no Brasil. *Arq. Bras. Cardiol.* 1994; 63: 247-50.
12. Paccker M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of Carvedilol survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J Med* 2001; 344:1651-8
13. Council on Scientific Affairs. Introduction aux methodes d'immunodepression. *JAMA*, 1987, 12, 152:1127-34.
14. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JAF. Efeitos do Carvedilol na Insuficiência Cardíaca congestiva. *Arq. Bras. Cardiol* 1998; 71:1-5.
15. Williams FJ, Bristow MR, Fowler MB, et al. Guidelines for the evaluation and management heart failure Mühlberg J, Wagner W, Rohling R et al. Hemodynamic and metabolic problems in the preparation for organ donation. *Transplant Proc*, 1986, 18:391-93
16. Stevenson LW: Tailored Therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure. Effective use of vasodilators and diuretics. *J. Heart and Lung Transplant*: 1991; 10:468-476.