

# Transplante cardíaco humano: experiência inicial

Noedir A. G. STOLF\*, Edimar BOCCHI\*, Pedro C. P. LEMOS\*, Fábio Biscegli JATENE\*, Pablo M. A. POMERANTZEFF\*, Lourdes HIGUSHI\*, Jorge KALIL\*, Alfredo I. FIORELLI\*, José Otavio C. AULER JÚNIOR\*, Giovanni BELLOTTI\*, Lélío A. SILVA\*, Fulvio PILEGGI\*, Adib D. JATENE\*

RBCCV

STOLF, N. A. G.; BOCCHI, E.; LEMOS, P. C. P.; JATENE, F. B.; POMERANTZEFF, P. M. A.; HIGUSHI, L.; KALIL, J.; FIORELLI, A. I.; AULER JUNIOR, J. O. C.; BELLOTTI, G.; SILVA, L. A.; PILEGGI, F.; JATENE, A. D. — Transplante cardíaco humano: experiência inicial. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 1(2):34-40, 1986.

**RESUMO:** No Instituto do Coração, de março de 1985 a fevereiro de 1986, 11 pacientes foram submetidos a transplante cardíaco ortotópico. Eram todos do sexo masculino, com idade variando de 39 a 54 anos; 6 com cardiopatia isquêmica, 4 com cardiomiopatia dilatada e um com cardiomiopatia chagásica. Foi realizado estudo hemodinâmico através de catéter de Swan-Ganz, no pré-operatório, no pós-operatório, após estabilização na unidade de recuperação, e trinta ou mais dias após o transplante. Os dados mostram melhora progressiva em relação ao índice cardíaco, pressão em artéria pulmonar, pressão de capilar pulmonar, resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica. Três dos 11 pacientes apresentaram disfunção renal transitória no pós-operatório imediato e que regrediram até o 15º dia, enquanto que 2 pacientes apresentaram aumento moderado da creatinina plasmática. Apenas 3 pacientes não apresentaram qualquer episódio de rejeição; nos demais, esses episódios foram um diagnóstico histológico sem repercussões clínicas. Complicações infecciosas ocorreram em 9 pacientes e foram de fácil controle clínico. No pós-operatório tardio, a hipertensão esteve presente em 8 pacientes, sendo mais acentuada em 2 deles. Não houve óbitos, nesta série de pacientes; todos estão assintomáticos e os 6 primeiros estão trabalhando.

**DESCRITORES:** transplante cardíaco, humano.

## INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco, realizado com sucesso pelo Dr. BARNARD<sup>1</sup>, em 1967, inaugurou a era dos transplantes cardíacos humanos. O interesse despertado por esse tipo de terapêutica foi muito grande e admite-se que 58 Serviços realizaram 167 transplantes, entre 1968 e 1970. A alta incidência de rejeição, infecção, ou ambas as complicações, levando à morte dos receptores, fez com que a maior parte dos Centros descontinuasse seus pro-

gramas. Dentre os poucos Centros que mantiveram os seus programas, está o Centro Médico da Universidade de Stanford, que, graças à experiência com diagnóstico da rejeição e tratamento dos pacientes, conseguiu melhorar progressivamente os resultados<sup>2</sup>. O uso da ciclosporina, já previamente testado em outros tipos de transplante, desde 1978, veio trazer benefícios, em termos de diminuição da morbidade e mortalidade do transplante cardíaco, quando introduzido por esse mesmo grupo<sup>3</sup>, em 1980.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado ao 13º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca, São Paulo, SP, 4 e 5 de abril, 1986.

\* Do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para separatas: Noedir Stolf, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, Divisão Cirúrgica, São Paulo, SP, Brasil.



O objetivo deste trabalho é a apresentação da experiência inicial de 11 transplantes cardíacos realizados no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## CASUÍSTICA E RESULTADOS

No Instituto do Coração, de 12 de março de 1985 a 3 de fevereiro de 1986, 11 pacientes foram submetidos a transplante cardíaco ortotópico. Os dados pré-operatórios são apresentados na Figura 1. Verifica-se que as idades variaram de 39 a 54 anos. Todos eram do sexo masculino, sendo os diagnósticos mais frequentes a cardiomiopatia isquêmica e dilatada. Todos os pacientes estavam em classe funcional IV, sendo que 4 deles tiveram, durante a internação que precedeu o implante, período na unidade coronária, hipotensos e em uso de dobutamina e nitroprussiato de sódio, além de outras drogas. O critério de seleção foi aquele adotado por outros grupos<sup>5</sup>.

os doadores foram pacientes com diagnóstico de morte cerebral e o coração foi retirado em prédio vizinho ao Instituto do Coração, em 1 caso, transportado à distância de cidade de interior do estado, em outro, e retirado no Instituto do Coração, nos demais.

A técnica do transplante cardíaco foi aquela estabelecida por LOWER *et alii*<sup>6</sup>. O coração do doador foi protegido com injeção de 700 ml de solução cardioplégica tipo Saint Thomas; em seguida, imerso em solução fisiológica a 4°C. A

solução cardioplégica foi repetida na totalidade dos casos.

A imunossupressão foi realizada com ciclosporina e corticóide em 10 pacientes e com ciclosporina e azatioprina no paciente diabético.

Em todos os pacientes, o coração transplantado se recuperou com excelente desempenho. Foi mantido com solução de dopamina, rotineiramente, e nitroprussiato, na maior parte dos casos. O paciente teve colocado um catéter de Swan-Ganz para avaliação hemodinâmica. Esse estudo foi realizado no pré-operatório, pós-operatório imediato, após a estabilização do paciente na Unidade de Transplante e diariamente, até a sua retirada do 2º ao 4º dia. Na época de realização da biópsia endomiocárdica, foi passado, novamente, o catéter de Swan-Ganz e foram realizadas as mesmas medidas. As Figuras 3 a 7 mostram alguns dos dados hemodinâmicos no pré-operatório, logo após o transplante, no 1º dia de pós-operatório e no período mais tardio, que variou de 30 dias a um ano. São apresentados os dados médios e desvio padrão.

Verifica-se que o índice cardíaco apresenta aumento logo após o transplante e, em geral, um incremento adicional no 1º dia e tardiamente. A pressão na artéria pulmonar, nos seus vários valores, apresenta queda progressiva com a evolução do pós-operatório. Do mesmo modo, cai a pressão em capilar pulmonar. A resistência vascular pulmonar cai, especialmente nos pacientes que já apresentavam mais elevada; apenas 1 paciente teve importante aumento desse índice, no pós-operatório imediato. Recebeu prostacilina e, posterior-

CASO N.º	INICIAIS	IDADE	SEXO	COR	DIAG. MIOC.	CLASSE FUNCIONAL	DATA OPERAÇÃO
1	CF	50	M	BR	ISQUÊMICA	IV	12.03.85
2	MK	45	M	AM	DILATADA	IV **	26.06.85
3	FAB	48	M	BR	DILATADA	IV **	11.07.85
4	BST	41	M	AM	ISQUÊMICA	IV	04.08.85
5	EA	51	M	PD	ISQUÊMICA	IV	04.09.85
6	OMV	43	M	PD	CHAGÁSICA	IV **	16.09.85
7	NG	54	M	BR	DILATADA	IV	03.11.85
8	AAS	39	M	BR	ISQUÊMICA	IV	09.12.85
9	AASN	46	M	BR	ISQUÊMICA	IV	11.12.85
10	JEH	44	M	BR	DILATADA	IV **	13.01.86
11	APM	48	M	BR	ISQUÊMICA	IV	03.02.86

Fig. 1 — Apresenta os dados pré-operatórios, a identificação, idade, sexo, cor, diagnóstico, classe funcional e data da operação. M = masculino, BR = branca, AM = amarela, PD = parda.

\* Diabético

\*\* Choque — Dobutamina



mente, evoluiu com valores normais. A resistência vascular sistêmica também caiu, logo após o transplante, e manteve valores estáveis até o pós-operatório tardio.

Quanto às alterações renais, 1 paciente mostrava aumento significativo da creatinina plasmática no pré-operatório, 3 apresentavam aumento significativo após a operação, sendo que essas alterações se normalizaram até o 15º dia de pós-operatório, sem que se interrompesse o uso da ciclosporina. Tardiamente, 2 pacientes apresentam aumento moderado e consistente da creatinina plasmática (Figura 7).

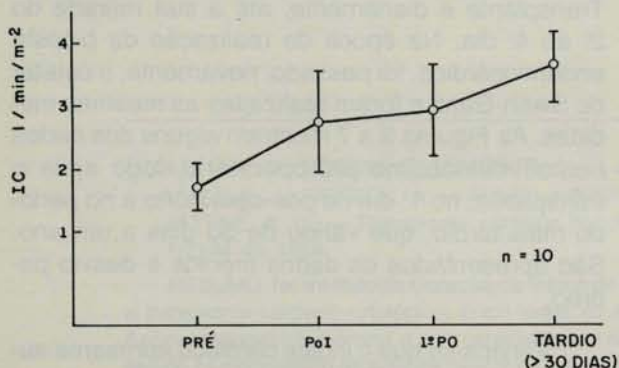


Fig. 2 — Dados hemodinâmicos. Índice cardíaco, média desvio padrão em pré-operatório e pós-operatório.

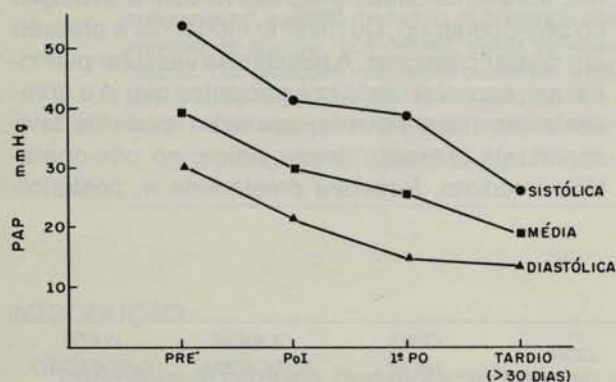


Fig. 3 — Dados hemodinâmicos. Pressão pulmonar, sistólica, diastólica e média no pré-operatório e em 3 períodos do pós-operatório.

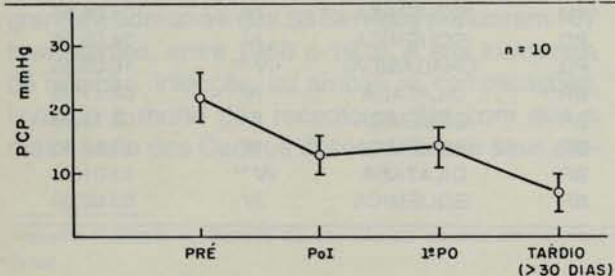


Fig. 4 — Dados hemodinâmicos. Pressão de capilar pulmonar média e desvio padrão no pré-operatório e pós-operatório.

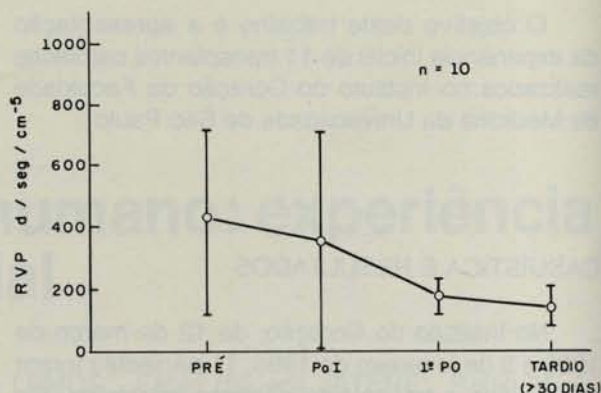


Fig. 5 — Dados hemodinâmicos. Resistência vascular pulmonar média e desvio padrão no pré-operatório e pós-operatório.

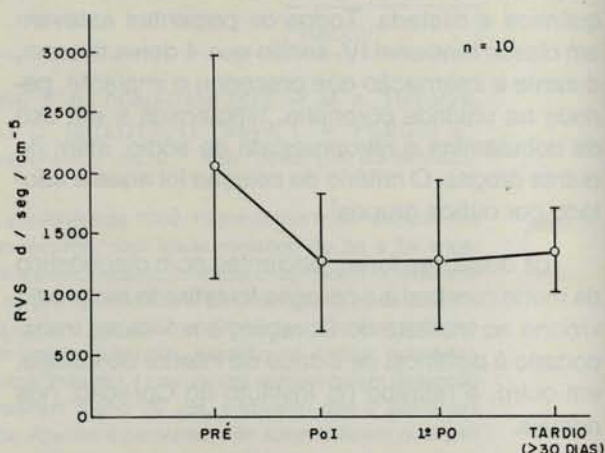


Fig. 6 — Dados hemodinâmicos. Resistência vascular sistêmica média e desvio padrão no pré-operatório e pós-operatório.

Os pacientes foram submetidos, sistematicamente, a biópsia endomiocárdica, semanalmente no 1º mês, quinzenalmente até o 3º mês e, a seguir, mensalmente até o fim do 1º ano. Segundo os critérios de BILLINGHAM<sup>3</sup>, o diagnóstico histológico da rejeição foi realizado com base no infiltrado linfocitário e presença de necrose de fibras. Os pacientes, quando apresentaram a forma moderada, foram tratados com pulsoterapia de metilprednisolona 1g por via venosa, durante 3 dias. Um paciente recebeu, também, globulina antitumocitária em um período de rejeição persistente. A Figura 8 mostra apenas 3 pacientes que não apresentaram qualquer episódio de rejeição; os demais apresentaram um, ou mais, episódios em períodos variáveis do pós-operatório. Vale ressaltar que esses episódios foram de diagnóstico histológico; os pacientes não apresentaram qualquer repercussão clínica, nem mesmo na avaliação hemodinâmica já descrita.



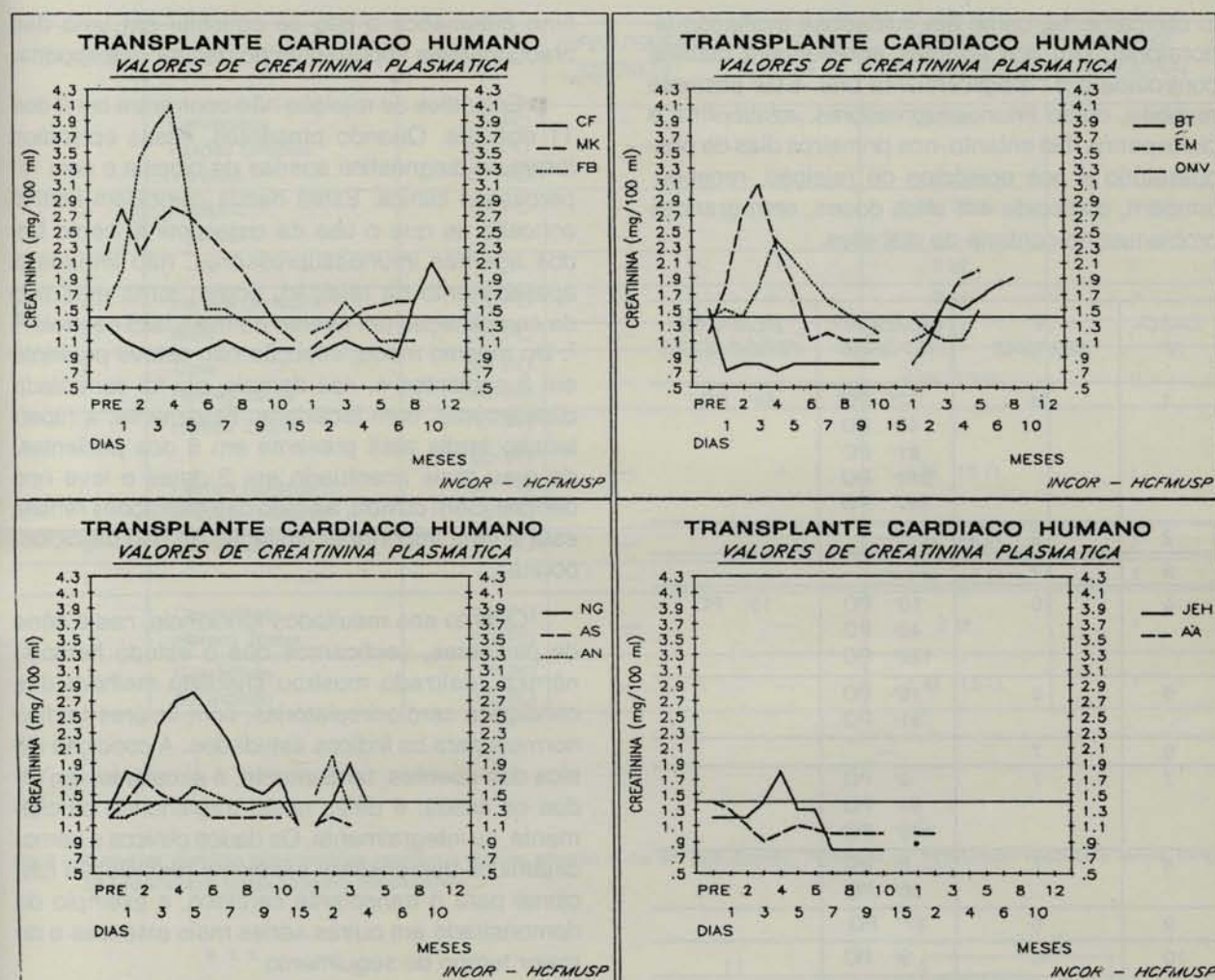


Fig. 7 — Valores de creatinina plasmática dos 11 pacientes nos primeiros 15 dias de pós-operatório e um mês ou mais após.

A Figura 9 mostra a incidência de duas outras importantes complicações. Quanto à infecção, verificamos que 2 pacientes não apresentaram nenhum episódio e os demais apresentaram um ou mais episódios. A hipertensão, no pós-operatório tardio, como efeito colateral da ciclosporina, ocorreu em todos, com excessão de 3 pacientes. Em 2 deles, ela foi mais acentuada, sendo controlada com um medicamento, ou associação de medicamentos.

O seguimento variou de 1 mês e 15 dias a 12 meses e os pacientes estão assintomáticos, realizando exercício físico orientado e os 6 primeiros pacientes estão trabalhando parcialmente, ou integralmente.

## DISCUSSÃO

Após os resultados desapontadores iniciais, a sobrevida vem aumentando progressivamente e

a morbidade vem diminuindo, no transplante cardíaco humano.

Vários avanços têm sido relacionados com essa melhora. Além da experiência acumulada com o manejo desse tipo de paciente, deve-se destacar: 1) o refinamento na indicação; 2) melhora na proteção miocárdica e transporte do coração à distância; 3) novos agentes imunossupressores, especialmente a ciclosporina; 4) a introdução, em 1972, da técnica da biópsia endomiocárdica.

Quanto à indicação, na série apresentada, verifica-se predominância de casos com cardiomiopatia isquêmica e dilatada e não há casos de outras cardiopatias, como a valvar, que também é indicação mais rara em todas as casuísticas<sup>2, 5, 9</sup>. De particularidade, nota-se apenas o transplante em 1 paciente com cardiomiopatia chagásica (caso nº 6), que, com mais de seis meses de evolução, não apresenta evidências de reativação da doença, tan-



to clinicamente, como em cuidadosa avaliação laboratorial. Um dos doentes apresentava diabetes controlada por hipoglicemiante oral. Este paciente recebeu, como imunossuppressores, azatioprina e ciclosporina. No entanto, nos primeiros dias de pós-operatório e nos episódios de rejeição, recebeu, também, corticóide em altas doses, sem grandes problemas no controle de diabetes.

CASO Nº	Nº BIÓPSIAS	REJEIÇÃO PO-GRAU	REJEIÇÃO PERSISTENTE
1	14	37º PO 44º PO 81º PO 240º PO 280º PO	44º PO *
2	9	—	
3	12	—	
4	10	10º PO 40º PO 122º PO	18º PO
5	9	16º PO 91º PO	
6	7	—	
7	7	9º PO 81º PO 108º PO	
8	7	8º PO 50º PO	
9	6	37º PO	
10	5	9º PO	11
5	10º PO 24º PO **	31º PO	

\* Pulso + ATG

\*\* Não tratada

Fig. 8 — Dados relativos a rejeição mostrando o nº de biópsias e o dia de pós-operatório em que ocorreu o episódio de rejeição e se ele persistiu.

nina plasmática e isto se constitui em uma das preocupações importantes do uso da ciclosporina.

Episódios de rejeição não ocorreram em 3 dos 11 doentes. Quando presentes, esses episódios foram de diagnóstico apenas da biópsia e sem repercussão clínica. Estes dados coincidem com o conceito de que o uso da ciclosporina, como um dos agentes imunossuppressores, não impede o aparecimento da rejeição, porém torna este tipo de complicação um evento de mais fácil controle<sup>3, 7</sup>. Do mesmo modo, infecção não esteve presente em 2 pacientes e, nos demais, ela foi controlada clinicamente, com facilidade. Finalmente, a hipertensão tardia está presente em 8 dos pacientes, de grau mais acentuado em 2 deles e leve nos demais. Sem dúvida, ao lado das alterações renais, esta é uma importante limitação ao uso da ciclosporina<sup>7</sup>.

Quanto aos resultados funcionais, neste série de pacientes, verificamos que o estudo hemodinâmico realizado mostrou imediata melhora das condições cardiocirculatórias, com valores tardios normais para os índices estudados. A condição clínica dos doentes, tardiamente, é excelente, em todos os casos: 6 deles estão trabalhando parcialmente, ou integralmente. Os dados clínicos e hemodinâmicos demonstram excelente reabilitação funcional para o transplante cardíaco, a exemplo do demonstrado em outras séries mais extensas e de maior tempo de seguimento<sup>2, 7, 9</sup>.

Considerando que os dados da literatura mostram que os pacientes indicados para transplante, em que este, por várias razões, não foi realizado, morrem, na sua imensa maioria, até os três meses, poucos sobrevivem mais de seis meses e nenhum mais de um ano. Os resultados obtidos na série de 11 pacientes no Instituto do Coração mostram que este tipo de procedimento prolongou a vida e melhorou a qualidade de vida dos pacientes.

Em relação à sobrevida, verifica-se que as séries mais recentes, especialmente com protocolos que incluem a ciclosporina, apresentam sobrevida em torno de 80% ao fim de um ano, 70%, ao fim de três anos e provável sobrevida em torno de 60% ao fim de cinco anos<sup>7, 8, 9</sup>. A série apresenta 9 pacientes com mais de três meses de evolução, que é o período de maior risco, sem nenhum óbito, e faz antecipar um bom resultado, em termos de sobrevida.



STOLF, N. A. G.; BOCCHI, E.; LEMOS, P. C. P.; JATENE, F. B.; POMERANTZEFF, P. M. A.; HIGUSHI, L.; KALIL, J.; FIORELLI, A. I.; AULER JÚNIOR, J. O. C.; BELLOTTI, G.; SILVA, L. A.; PILEGGI, F.; JATENE, A. D. — Transplante cardíaco humano: experiência inicial. *Rev. Bras. Circ. Cardiovasc.*, 1(2):34-40, 1986.

CASO N.º	INFECÇÃO	TIPO — PO	HIPERTENSÃO IMEDIATA	— GRAU TARDIA	TEMPO SEGUIMENTO	CLASSE FUNCIONAL
1	Candidíase Herpes Simples Varicela	5º PO 29º PO 60º PO	+	+++	12 M	I*
2	Abcesso Perineal	15º PO	—	+	8 M 25 D	I*
3	—	—	—	+	8 M	I*
4	Herpes Genital	15º PO	—	++	7 M	I*
5	Acne	33º PO	—	+++	6 M	I*
6	Acne Herpes Zoster	20º PO 180º PO	—	+	6 M 15 D	I*
7	Herpes Zoster  Herpes Simples Infecção Urinária	7º PO  90º PO 27º PO 5º PO	—	+	4 M 15 D	I
8	Candidíase	23º PO	—	—	3 M 15 D	I
9	—	—	—	+	2 M 15 D	I
10	Candidíase Herpes Zoster	12º PO 20º PO	—	—	2 M	I
11	Candidíase Inf. Incisão	7º PO 15º PO	—	—	1 M 15 D	I

\* *Trabalhando*

Fig. 9 — Dados da evolução pós-operatória relativos a tipo de infecção e dia em que ocorreu, incidência de hipertensão imediata e tardia, tempo de seguimento e classe funcional dos pacientes.

RBCCV

STOLF, N. A. G.; BOCCHI, E.; LEMOS, P. C. P.; JATENE, F. B.; POMERANTZEFF, P. M. A.; HIGUSHI, L.; KALIL, J.; FIORELLI, A. I.; AULER Jr., J. O. C.; BELLOTTI, G.; SILVA, L. A.; PILEGGI, F.; JATENE, A. D. — Human cardiac transplant: initial experience. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 1 (2): 34-40, 1986.

ABSTRACT: At the Instituto do Coração, University of São Paulo Medical School, 11 patients were submitted to heart transplantation from march 1985 up to february 1986. All were male, with ages of 39-59 years, 6 with coronary heart disease, 4 with dilated cardiomyopathy and 1 with Chagas cardiomyopathy. The patients were studied hemodynamically with a Swan-Ganz catheter pre-operatively, at the arrival in the intensive care unit, in the first postoperative day and 30 or more days after the transplant. The data showed that there was a progressive increase of cardiac index and decreases of pulmonary artery pressure, capillary pulmonary wedge pressure, pulmonary vascular resistance and systemic vascular resistance. Three of the 11 patients had immediate renal dysfunction that returned to normal by the 15<sup>th</sup> day. Late postoperatively 2 patients had increase of creatinine levels. Only 3 patients had no rejection episodes; among the others these episodes were represented by hystological alterations with no clinical manifestations. Infections complications occurred in 9 patients and were easily clinically treated. Late postoperatively, hypertension was present in 8 patients; in 2 of them it was moderate. There was no death in these 11 patients; all are symptom free and the first 6 are working.

DESCRIPTORS: heart transplantation, human.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNARD, C. N. — A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur-Hospital, Cape Town. *S. Afr. Med. J.*, 41 (48): 1271-1274, 1967.
- BAUMGARTNER, W. A.; REITZ, B. A.; BIEBER, C. P.; OYER, P. E.; SHUMWAY, N. E.; STINSON, E. B. — Current expectation in cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75 (4): 525-530, 1978.



STOLF, N. A. G.; BOCCHI, E.; LEMOS, P. C. P.; JATENE, F. B.; POMERANTZEFF, P. M. A.; HIGUSHI, L.; KALIL, J.; FIORELLI, A. I.; AULER JÚNIOR, J. O. C.; BELLOTTI, G.; SILVA, L. A.; PILEGGI, F.; JATENE, A. D. — Transplante cardíaco humano: experiência inicial. *Rev. Bras. Circ. Cardiovasc.*, 1(2):34-40, 1986.

---

- 3 BILLINGHAM, M. E. — Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart Transplant*, 1 (1): 25-30, 1981.
- 4 JAMIESON, S. W. — Recent developments in heart and heart-lung transplantation. *Transplant. Proc.*, 17 (1): 199-203, 1985.
- 5 JAMIESON, S. W.; OYER, P. E.; REITZ, B. A.; BAUMGARTNER, W. A.; BIEBER, C. P.; STINSON, E. B.; SHUMWAY, N. E. — Cardiac transplantation at Stanford. *Heart Transplant*, 1(1):86-91, 1982.
- 6 LOWER, R. R.; DONG, E.; SHUMWAY, N. E. — Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery*, 58 (1): 110-119, 1965.
- 7 OYER, P. E.; STINSON, E. B.; JAMIESON, S. W.; HUNT, S.; REITZ, B. A.; BIEBER, C. P.; SCHOEDER, J.; BILLINGHAM, M.; SHUMWAY, N. E. — One year experience with cyclosporine A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant*, 1 (4):285-290, 1982.
- 8 STINSON, E. B. — Overall review of the Stanford program and results. In: *Cardiac e transplantation at Stanford*. Stanford University, Stanford, USA, 7-9 out. 1985.
- 9 YACOUB, M.; ALIVIZATOS, P.; KHAGHANI, A.; MITCHELL, A. — The use of cyclosporine, azathioprine, and antithymocyte globulin with or without low-dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients. *Transplant. Proc.*, 17 (1): 221-222, 1985.