

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

**CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE CARDÍACO NO IMIP**

Relatório final do Programa de Iniciação Científica do PIC/FPS no período

2015-2016.

Autoras:

Mirella Faeirstein– Aluna pesquisadora PIC-FPS Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de medicina – 8º período.

Bárbara Faeirstein - Aluna colaboradora PIC-FPS – 8º período.

Isabel de Carvalho Rodrigues dos Santos - Aluna colaboradora PIC-FPS Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de medicina – 8º período.

Maria Cecília Matheus Azevedo Cruz Barbosa - Aluna colaboradora PIC-FPS – 8º período.

Wyndira Marhalla Simião Nunes Venâncio Andrade - Aluna colaboradora PIC-FPS – 8º período.

Orientador: Flávio Roberto Azevedo de Oliveira

Co- orientadoras: Aline Hofmann Baião

Linha de Pesquisa: Cardiologia Intervencionista

Recife, Agosto 2016.

RESUMO

Cenário: O transplante cardíaco se estabeleceu como tratamento de escolha para a insuficiência cardíaca refratária. Desde 1967, quando foi realizado pela primeira vez, o transplante vem incorporando vários avanços, como a introdução de novas técnicas cirúrgicas, novos imunossuppressores, novos métodos diagnósticos e abordagens nos pós-operatórios precoce e tardio. A doença vascular do enxerto (DVE) é a principal complicação tardia após transplante cardíaco e é responsável por grande parte dos óbitos após o primeiro ano de seguimento. A DVE se caracteriza por um espessamento difuso da íntima do vaso, obliterativo, que ocorre frequentemente na parte distal das artérias coronárias secundário à agressão imunológica crônica à íntima do vaso. A primeira manifestação clínica desta complicação pode ser morte súbita, uma vez que a isquemia miocárdica é silenciosa, uma vez que o coração transplantado é denervado e os sintomas habituais de isquemia miocárdica podem não estar presentes. Séries históricas demonstram que, ao final de 5 anos, até 50% dos pacientes apresentarão algum grau de DVE e esta complicação é um fator limitante do sucesso de longo prazo do transplante.

Objetivos: Analisar as características angiográficas dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Métodos:** O estudo é observacional prospectivo, realizado no IMIP mediante o preenchimento de um formulário específico elaborado pelos pesquisadores, com dados colhidos através da análise do prontuário e entrevista médica. **Resultados:** Foram realizadas 13 angiografias pós transplante cardíaco, sendo a maioria dos pacientes (61,54%) do sexo masculino e a média de idade de 49,6 anos. Os pacientes encontravam-se, em media, com 2,4 anos (DP \pm 1,2) no pós-operatório do transplante.

Dentre as co-morbidades, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi mais prevalente, presente em 84,62% dos pacientes. A maioria dos pacientes (46%) apresentava sobrepeso, com IMC acima de 25. A miocardiopatia de etiologia chagásica foi a principal causa de miocardiopatia entre os pacientes transplantados (46,5%). Apenas um paciente dos 13 estudados (7,69%) apresentou lesão nas artérias coronárias no cateterismo. Todas as ventriculografias realizadas no estudo apresentava contratilidade ventricular dentro da normalidade. A média da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD2) encontrava-se, dentro dos limites normais, 14 mmHg (DP± 6,57).

Conclusão: Pelo fato da doença isquêmica e da DVE não se apresentarem com os sintomas clássicos nos pacientes transplantados, a angiografia cardíaca deve ser realizada de rotina no acompanhamento pós transplante. No IMIP, os pacientes transplantados de coração seguem protocolo de rastreamento desta complicação com realização de estudo angiográfico anual.

Palavras-chaves: Transplante Cardíaco; Doença Vascular do Enxerto; Angiografia

INTRODUÇÃO

O número de transplantes cardíacos cresceu muito desde o primeiro caso realizado por Barnard em 1967. A partir de 1980, já com a definição de morte cerebral, o transplante cardíaco incorporou-se à rotina terapêutica, sendo atualmente a opção que apresenta melhor sobrevida para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave refratária ao tratamento clínico¹. Em situações onde as causas determinantes de ICC não podem ser tratadas clinicamente ou através de operações convencionais, a opção do transplante cardíaco deve ser considerada. Entretanto, existe uma limitação clínica por conta da escassez de doadores, levando a um aumento das listas de espera².

Nas últimas décadas, os resultados do transplante cardíaco progrediram bastante devido ao refinamentos na técnica cirúrgica, à melhor assistência no peri e pós-operatório e possibilidade de imunossupressão mais efetiva dado surgimento de novos medicamentos³.

O principal determinante na sobrevida após um transplante cardíaco e a mais importante causa de morte em pacientes após um ano de cirurgia é a doença vascular do enxerto (DVE). A Doença Vascular do Enxerto caracteriza-se por um espessamento intimal difuso, obliterativo que ocorre, frequentemente, na parte distal das artérias coronárias, reduzindo diâmetro de seus lúmens, sendo capaz de promover uma isquemia responsável por uma deteriorização aguda ou progressiva do enxerto^{4,5}. Sua fisiopatologia ainda não é bem compreendida, diversos fatores parecem influenciar no aparecimento e na progressão da doença, como infecções virais, colesterol alto e a presença de anticorpos no transplantado contra aloantígenos HLA do doador, o tabagismo ativo e a hipertensão^{6,7}.

O desenvolvimento da vasculopatia do transplante não necessariamente induz sintomas precoces. A primeira manifestação da doença, muitas vezes, é um quadro de

ICC ou mesmo de morte súbita, decorrentes de infarto agudo do miocárdio assintomático, já que os corações são denervados, não apresentando, portanto, fibras aferente-sensitivas. Em caso de insuficiência coronariana, a típica dor precordial pode não estar presente^{8,9}.

Por ser silenciosa, a doença vascular do enxerto necessita de um diagnóstico precoce. Este é difícil de ser estabelecido por métodos não invasivos: eletrocardiografia de longa duração (Holter); eletrocardiografia de esforço; cintilografia miocárdica com tálio-201 com estresse físico (teste ergométrico) ou farmacológico (dipiridamol) e ecocardiograma de estresse com dobutamina^{10,11}. O procedimento usualmente utilizado, portanto, é a cineangiocoronariografia anual após o primeiro ano de pós-operatório. As lesões coronarianas vistas neste exame são classicamente definidas em tipo A, B e C. O tipo A descreve lesões discretas proximais, médias ou distais em artérias principais ou seus ramos; o tipo B, lesões difusas, concêntricas, envolvendo os terços médio e distal de artérias principais ou seus ramos; o tipo C, é a associação dos tipos A e B^{12,13}. A complementação deste exame com as informações obtidas com ultrassom intravascular tem permitido realizar uma definição mais precisa das lesões coronarianas por ser capaz de documentar as alterações endoteliais que ocorrem precocemente pós-transplante, analisando-se em separado as camadas média e íntima dos vasos¹⁴.

Estudos de necropsia dos pacientes transplantados mostram que a incidência da lesão coronária é superior àquela observada em estudos cineangiográficos e grande número de disfunções ventriculares parece ser decorrente de alterações isquêmicas causadas por oclusões dos pequenos vasos intramurais que não são evidenciados na angiografia. Até o momento, ainda não foi determinado o método padrão ouro para diagnóstico e detecção precoce da doença vascular do enxerto^{15,16}.

MÉTODO

Este é um estudo prospectivo, analítico, que incluiu todos os pacientes submetidos à cineangiocoronariografia pós-cirurgia de transplante cardíaco no serviço de Hemodinâmica do IMIP– Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, no período de julho de 2015 até julho de 2016.

O IMIP iniciou programa de transplante cardíaco em 2012, desde então foram realizados 98 casos (até 03 de Agosto de 2016), dessa amostra, 1 paciente realizou transplante duplo coração-rim e 1 paciente foi retransplantado, totalizando 97 transplantes. O IMIP é hoje o maior centro transplantador de coração do Nordeste. Para adequado acompanhamento desses doentes está sendo criado um protocolo institucional para seguimento de longo prazo que orienta a realização de angiografia coronária de rotina em todos os pacientes após um ano de transplante.

Foram incluídos todos os pacientes submetidos à cineangiocoronariografia pós-cirurgia de transplante cardíaco no período do estudo, que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE.

Foram excluídos todos os doentes que não preencheram os critérios de inclusão.

Treze pacientes foram submetidos ao procedimento no serviço de hemodinâmica do IMIP.

Os dados da pesquisa foram apurados a partir de um questionário elaborado e aplicado aos participantes antes e após a realização do procedimento. Os dados referentes ao procedimento e ao internamento foram coletados no prontuário do paciente.

O processamento e a análise dos dados foram realizados nos Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas

frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão.

Este projeto está inserido como “Características Angiográficas dos Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco no IMIP” já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP sob o número de comprovante 052839.

RESULTADOS

No período do estudo foi realizado cateterismo cardíaco em treze pacientes que estavam no pós-operatório tardio de transplante cardíaco. Os dados epidemiológicos estão descritos na tabela 1. No momento do exame, os pacientes tinham em média 49,6 anos variando de 21 a 65 anos. A maior parte da amostra (61,54%) é do sexo masculino. A média de ganho de peso, da época do transplante até o momento do cateterismo, foi de 2,8 quilos com desvio padrão (DP) de 11,06. Dos fatores de risco para doença coronariana, constatou-se que a mais prevalente foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 84,62%. O tempo médio que transcorreu entre o procedimento cirúrgico e o cateterismo foi de 2,4 anos (DP \pm 1,2). A maioria (46,15%) dos pacientes, no momento do cateterismo, encontrava-se com Índice de Massa corpórea (IMC) classificado como sobrepeso.

Tabela1. Características epidemiológicas e de morbidade dos pacientes transplantados cardíacos submetidos a cateterismo cardíaco no serviço de Hemodinâmica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife, 2016.

| Variáveis | N | % |
|---------------------|----|-------|
| Sexo | | |
| Masculino | 8 | 61,54 |
| Feminino | 5 | 38,46 |
| Comorbidades | | |
| DM | 3 | 23,08 |
| HAS | 11 | 84,62 |
| Dislipidemia | 4 | 30,77 |

| | | |
|---------------------|---|-------|
| Insuficiência Renal | 3 | 23,08 |
| Tabagismo | 1 | 7,69 |
| Alcoolismo | 2 | 15,38 |
| IMC | | |
| Adequado | 1 | 7,69 |
| Soprepeso | 6 | 46,15 |
| Obesidade Grau I | 0 | 0,00 |
| Magreza Grau I | 1 | 7,69 |
| Missing | 5 | 38,46 |

Tabela 2. Dados clínicos anteriores ao transplante cardíaco dos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia pós-cirurgia de transplante cardíaco, realizado no serviço de Hemodinâmica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife, 2016.

| Variáveis | N | % |
|------------------|----------|----------|
| IMC | N | % |
| Adequado | 6 | 46,15 |
| Sobrepeso | 1 | 7,69 |
| Obesidade Grau I | 2 | 15,38 |
| Magreza Grau I | 0 | 0,00 |
| Missing | 4 | 30,77 |
| Sorologia | | |
| HIV | 0 | 0,00 |
| VDRL | 0 | 0,00 |
| CMV | 2 | 15,38 |

| | | |
|---------|---|-------|
| TOXO | 1 | 7,69 |
| Outras | 1 | 7,69 |
| Missing | 6 | 46,15 |

Dos diagnósticos elegíveis para o transplante cardíaco (tabela 3), 46,15% era miocardiopatia de etiologia chagásica, seguida pela etiologia isquêmica (15%).

Tabela 3. Diagnósticos elegíveis para o transplante cardíaco dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco realizado pós transplante no serviço de Hemodinâmica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Recife, 2016.

| Motivo do TX | N | % |
|------------------------------------|---|-------|
| Miocardiopatia Alcoolica | 1 | 7,69 |
| Miocardiopatia Isquêmica | 2 | 15,38 |
| Miocardiopatia Valvar | 1 | 7,69 |
| Miocardiopatia Chagásica | 6 | 46,15 |
| Miocardiopatia Periparto | 0 | 0,00 |
| Miocardiopatia sec. à Leptospirose | 1 | 7,69 |
| Outras | 2 | 15,38 |

Após a realização do cateterismo apenas um paciente (7,69%) apresentou lesão coronariana, com padrão de acometimento multiarterial - lesão em descendente anterior (DA), descendente posterior (DP), ventricular posterior (VP), circunflexa (CX) e coronária direita (CD). Todas as ventriculografias realizadas apresentavam

contratilidade ventricular normal, em 3 pacientes este procedimento não foi realizado. A média da manometria PD2 foi de 14,1 mmHg com DP de $\pm 6,57$.

DISCUSSÃO

Dos 97 pacientes submetidos ao transplante cardíaco no IMIP, 61,54% dos pacientes eram do sexo masculino com idade variando de 21-65 anos (Média de 49,6 anos). Do total de pacientes transplantados nesta instituição, foi realizado cateterismo em apenas 13 indivíduos, que se encontravam com tempo médio de 2 anos de pós-transplante. A programação inicial deste trabalho era a execução do exame intervencionista em todos os pacientes transplantados. Porém, durante o período inicial da pesquisa, problemas relacionados à falta de material de alto custo, ao não funcionamento da máquina do setor da Hemodinâmica e a dificuldade de priorizar a realização de cateterismos em pacientes estáveis e eletivos nos impossibilitaram de manter o cronograma inicial e de atingir o número amostral desejado até a data limite de envio deste trabalho.

O banco de dados criado a partir desse trabalho será utilizado no segmento deste estudo e no acompanhamento dos pacientes, com intuito de tentar correlacionar a doença vascular do enxerto com as diferentes variáveis identificadas na metodologia deste trabalho.

Dentre os dados encontrados nesse trabalho, ressaltado sua limitação amostral de 13 pacientes, 61,54% são do sexo masculino. Esses dados são compatíveis com a literatura nacional. Em estudos realizados em Pernambuco, São Paulo, Belo Horizonte e estudos multicêntricos, o transplante cardíaco foi realizado majoritariamente em pacientes do sexo masculino (acima de 70% dos casos)^{17,18,19}.

Dentre as causas que levaram à insuficiência cardíaca terminal, a maioria dos pacientes (46,15%) eram portadores de miocardiopatia de etiologia chagásica, seguida pela miocardiopatia isquêmica (15,38%), miocardiopatia alcoólica (7,69%), miocardiopatia valvar (7,69%), Estes resultados divergem de trabalhos da literatura

mundial, uma vez que a Doença de Chagas não está presente em países desenvolvidos e é endêmica em algumas regiões do Nordeste.

A média de tempo que transcorreu entre o transplante cardíaco e a realização da angiografia coronariana foi de 2,4 anos, sendo o primeiro exame em todos os pacientes da amostra. A maioria dos protocolos internacionais preconiza, após o primeiro ano, a realização de estudo angiográfico anual para detecção da doença vascular do enxerto. No entanto, é importante que se diga que, após o diagnóstico realizado, poucas opções de intervenção são possíveis, por conta da natureza difusa e com comprometimento distal das lesões^{20,21}. A doença pode desenvolver-se de modo acelerado em corações transplantados, desencadeada por mecanismos imunológicos e não imunológicos, sendo fator que limita a vida útil do enxerto e êxito, e é a principal causa de indicação de retransplante²².

Apenas um paciente apresentou lesão coronariana à angiografia, com acometimento multiarterial, com aterosclerose difusa severa nas três principais artérias do coração e seus ramos. O paciente havia se submetido ao transplante há 3 anos, é hipertenso, diabético, dislipidêmico e ex-etilista e foi submetido ao transplante por miocardiopatia isquêmica.

CONCLUSÃO

Os dados encontrados neste estudo estão de acordo com a literatura quanto à epidemiologia, idade, sexo. O procedimento de cateterismo foi realizado sem complicações aos pacientes.

Conforme estudado na literatura mundial e brasileira, o acompanhamento angiográfico dos pacientes que são submetidos ao transplante cardíaco deve ser iniciado um ano após o procedimento cirúrgico e permanecer anualmente, com a finalidade de detectar, principalmente, disfunção do ventrículo esquerdo, uma vez que o seu diagnóstico precoce é limitado pela denervação, que resulta em ausência de sintomas anginosos típicos da doença. O segmento desse trabalho a médio e longo prazo permitirá uma melhor identificação da prevalência da doença vascular do enxerto na nossa população de transplantados e seus fatores de risco.

REFERÊNCIAS

1. Branco JNR, Teles CA, Aguiar LF, Vargas GF, Hossne Junior MA, Andrade JCS, et al. Transplante cardíaco ortotópico: experiência na Universidade Federal de São Paulo. *RevBrasCirCardiovasc*. 1998 out/dez; 13(4): 285-94.
2. Moraes Neto F, Tenório D, Gomes CA, Tenório E, Hazin S, Magalhães M, et al. Transplante cardíaco: a experiência do Instituto do Coração de Pernambuco com 35 casos. *RevBrasCirCardiovasc*. 2001 abr/jun; 16(2): 152-59.
3. Assef MAS, Valbuena PF, Neves Junior MT, Correia EB, Vasconcelos M, Manrique R, et al. Transplante cardíaco no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: análise da sobrevida. *RevBrasCirCardiovasc*. 2001 out/dez; 16(4): 289-304.
4. Matos SS. Diagnósticos de enfermagem em pacientes no pós-operatório de transplante cardíaco e validação do diagnóstico considerado mais característico [tese]. Belo Horizonte: Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
5. Bocchi EA, Fiorelli, A. The brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart LungTransplant*. 2001; 20(6): 637-45.
6. Silva, Elaine Araújo da and Carvalho, Daclé Vilma. Transplante cardíaco: complicações apresentadas por pacientes durante a internação. *Esc. Anna Nery* [online]. 2012, vol.16, n.4, pp.674-681. ISSN 1414-8145
7. Aguiar e cols. Quality of Life of Patients that Had a Heart Transplant: Application of Whoqol-Bref Scale. *Arq Bras Cardiol*. 2010; [online].ahead print, PP.0-0. -> <http://www.scielo.br/pdf/abc/2010ahead/aop12910>

8. Costa, ES. Características clínicas e demográficas de pacientes submetidos ao transplante cardíaco ortotópico em um serviço de saúde brasileiro. *RevSocBrasClin Med.* 2014 abr-jun;12(2) .
9. Carlos Daniele Maria de Oliveira; França Francisco Clineu Queiroz; Sousa João David de and SILVA, Carlos Antonio Bruno da. Impacto da variabilidade de peso na estabilidade metabólica dos pacientes transplantados cardíacos no Ceará. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2008, vol.90, n.4
10. Fishmann J A & Rubin R H ã Infection in organ: transplant recipients. *N Engl J Med* 1988; 338:1741-51.
11. Miller L W, Naftel D C, Bourge R C et al. ã Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study: Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart LungTransplant* 1994; 13: 381-93.
12. Couto W J, Branco J N R, Almeida D, Carvalho A C, Vick R, Teles C A, Aguiar L F, Buffolo E ã Transplante cardíaco e infecção. *RevBrasCirCardiovasc* 2001; 16(2): 141-51.
13. Dinardi L L D; Palazzo JF; Pereira T V; Coelho A Q; Rosser Rebeca; Santos M M. Transplante cardíaco na doença de Chagas. *Ver Med USP* 2012; 91 (4).
14. Moraes Neto F, Tenório D, Gomes C A, Tenório E, Hazin S, Magalhães M, Moraes C R. Transplante cardíaco: a experiência do Instituto do Coração de Pernambuco com 35 casos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001; 16(2): 152-9.
15. Weis M, von Scheidt W. Coronary artery disease in the transplanted heart. *AnnuRev Med.* 2000; 51: 81-100.
16. Silva, Elaine Araújo and Carvalho, Daclé Vilma. Transplante cardíaco: complicações apresentadas por pacientes durante a internação. *Esc. Anna Nery* 2012, vol.16, n.4, pp.674-681. ISSN 1414-8145

17. Bacal F, Bocchi E A, Stolf N A G - Aterosclerose após transplante cardíaco. Rev SocCardiol Estado de São Paulo 1995; **5**: 686-90.
18. Haude M, Ge J, Machraoui A, Erbel R, Zerkowski H R - Regression of pre-existing coronary artery disease in a donor heart after cardiac transplantation. Eur J CardiothoracSurg 1995; **9**: 399-402.
19. First, W. H.; Stinson, E. B.; Oyer, P. E.; Baldwin, J. C.; Schwinn, N. E. - Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. J. Thorac. Gardiovasc. Surg., 94: 685-693, 1987.
20. GREENBERG, M. L. ; URETSKY, B. F.; REDDY, P. S.; BERNSTEIN, R. L. ; GRIFFITH, B. P.; HARDESTY, R. L.; THOMPSON, M. E.; BAHNSON, H. T. - Long- term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. Circulation, 71 : 487-494, 1985.
21. Stolf, Noedir A. G et al . Evolução hemodinâmica seqüencial no transplante cardíaco. RevBrasCirCardiovasc, São José do Rio Preto, v. 3, n. 3, p. 189-195, Dec. 1988.
22. Fiorelli, A. I.; Stolf, N. A. G.; Lemos, P. C. P.; Pomerantzeff, P. M. A.; Bocchi, E. A; Graziozi, P.; Busnardo, F.; Gaioto, F.; Góes, M. F. S.; Jatene, A. D. - Comportamento da função do ventrículo esquerdo a longo prazo no transplante cardíaco ortotópico. Rev. Bras. Cir. Cardiovasc., 8 (2):97-107, 1993.