

TRANSPLANTE CARDIOPULMONAR. EXPERIÊNCIA CLÍNICA INICIAL

JOSÉ PEDRO DA SILVA, JOSÉ HENRIQUE DE ANDRADE VILA, MARCELO MATOS CASCU DO
 JOSÉ FRANCISCO BAUMGRATZ, THEÓFILO GAUZE FILHO, MAURÍLIO ONOFRE DEININGER,
 NATHALIA BARBOSA CARVALHO, AMÉRICO TANGARI JUNIOR, WEVERTON FERREIRA
 LEITE, MOHAMED WAF AE FILHO
 São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar experiência clínica inicial com transplante cardiopulmonar no Brasil.

Métodos – Quatro pacientes submetidos a transplante cardiopulmonar de dezembro de 1988 a março de 1990, um com miocardiopatia e hiperresistência pulmonar, dois com hipertensão pulmonar primária e um com silicose pulmonar. Os blocos coração-pulmões foram retirados dos doadores utilizando-se circulação extracorpórea e hipotermia profunda. Foram transplantados nos receptores anastomosando-se as traquéias, átrios direitos ou cavas e a aorta ascendente.

Resultados – O paciente 2 morreu no 5º dia pós-operatório por insuficiência respiratória com conseqüentes lesões cerebrais. Os pacientes 1 e 3 sobreviveram 9 meses e 42 dias respectivamente. O paciente 4 está assintomático, 8 meses após a cirurgia. As complicações principais foram sangramento em dois pacientes, rejeição pulmonar aguda em três e bronquiólite obliterante em um.

Conclusão – O transplante cardiopulmonar é desafio com perspectivas de resultados progressivamente melhores com a evolução da técnica cirúrgica e dos conceitos clínicos. **Palavras-chave** – miocardiopatia, hipertensão pulmonar, transplante cardiopulmonar

Key-words – myocardopathy, pulmonary hypertension, cardiopulmonary transplantation.

HEART-LUNG TRANSPLANTATION. INITIAL CLINICAL EXPERIENCE.

Purpose – To assess this initial clinical experience with heart-lung transplantation in Brazil.

Methods – Four patients underwent heart-lung transplantation from December 1988 to March 1990, one patient with cardiomyopathy and high pulmonary resistance, two patients with primary pulmonary hypertension and another with pulmonary silicosis. The heart lung blocks were harvested from the donor using cardiopulmonary bypass and deep hypothermia. They were transplanted to the recipient by anastomosing the tracheae, right atrium or venae cavae, and the ascending aorta.

Results – The second patient died on the 5th postoperative day due to respiratory insufficiency with consequent brain lesions. The first and third patients had survived nine months and 42 days respectively. The 4th patient is asymptomatic eight months after the operation. The main complications were bleeding in two patients, acute pulmonary rejection in three of them and obliterans bronchiolitis in one patient.

Conclusion – The heart lung transplantation is a challenging procedure which results are progressively improving with the development of better surgical technique and clinical concepts.

Key-words – myocardopathy, pulmonary hypertension, cardiopulmonary transplantation.

perimentos foram feitos, antes da era da circulação extracorpórea, não impediu que os resultados fossem decepcionantes. Os cães não toleravam a denervação pulmonar e morriam por problemas respiratórios.

Nakae e col² em 1967 esclareceram, através de cuidadosos experimentos que, ao contrário do que ocorria com cães e gatos, macacos e possivelmente todos os primatas preservariam respiração satisfatória com a denervação pulmonar.

Em 1972, Castaneda e col^{3,4} fizeram autotransplantes em babuínos e obtiveram certo percentual de sobrevida por vários anos, confirmando os experimentos de Nakae e col².

As primeiras experiências humanas com transplantes cardiopulmonares marcaram os nomes de Cooley (1968), Lillehei (1969) e Barnard (1971), ocorrendo sobrevida de 14 horas, 8 dias e 23 dias, respectivamente. Os dois últimos pacientes foram capazes de apresentar respiração espontânea, evidenciando definitivamente que a denervação pulmonar não impedia a sobrevivência, como acontecia nos cães.

Baseados nas suas experiências com animais, e especialmente no sucesso alcançado nos transplantes em macacos com uso da ciclosporina A, Reitz e col iniciaram em 1981 um novo programa clínico de transplante cardiopulmonar na Universidade de Stanford⁵. O sucesso a longo prazo, conseguido na maioria dos pacientes dessa série, reacendeu o interesse pelo procedimento.

Apresentamos nossa experiência clínica com transplante cardiopulmonar.

MÉTODOS

No período de dezembro de 1988 a março de 1990, quatro pacientes foram submetidos a transplante cardiopulmonar no nosso Serviço. Os diagnósticos eram miocardiopatia e hiperresistência pulmonar – 1 homem com 41 anos de idade: hipertensão pulmonar primária – 1 homem e 1 mulher, idades de 36 e 29 anos; e silicose pulmonar – 1 homem com 26 anos. Todos os quatro pacientes apresentavam limitação física grave aos mínimos esforços, sendo considerados em fase final da doença.

Três pacientes adicionais morreram na lista de espera. Dois com diagnóstico de hipertensão pulmonar primária e um com fibrose pulmonar difusa.

Na seleção de doadores foram observadas compatibilidades de pesos e de caixas torácicas,

estas iguais ou algo menores, medidas pelas suas alturas e circunferências, que as dos receptores.

A compatibilidade ABO foi estrita, com exceção do 2º caso em que se utilizou doador O + para receptor A +. Foram feitas provas de compatibilidade linfocitária do receptor contra painel, entretanto não foram utilizadas provas cruzadas entre doador e receptor.

As radiografias de tórax foram analisadas cuidadosamente, procurando lesões parenquimatosas ou pleurais; entretanto tolerou-se discreto aumento intersticial de líquido, ocorrência comum em pacientes em morte cerebral.

A idade do doador variou de 16 a 41 anos e todos apresentavam PO² superior a 100 mmHg quando ventilados com FIO² de 40%.

Através de esternotomia mediana ampla, abertos o pericárdio e ambas as pleuras os órgãos do doador examinados e considerados adequados, inicia-se a cirurgia do receptor em sala contígua. Após heparinização (4 mg/kg), a circulação extracorpórea é instituída, colocando-se uma cânula na aorta ascendente, cânula única no átrio direito e pequeno dreno de decompressão no átrio esquerdo.

Enquanto o doador é submetido à hipotermia, a dissecação do bloco coração-pulmões é iniciada através das mobilizações da aorta ascendente e das veias cavas superior e inferior. A aorta ascendente é afastada para a esquerda e a cava inferior para a direita, possibilitando a dissecação e cadarçamento da traquéia. Os ligamentos pulmonares são seccionados com eletrocoagulação.

Quando a temperatura atinge 4°C, a veia cava superior é ligada, a aorta e a cava inferior são pinçadas. Cardioplegia sangüínea é administrada na raiz da aorta e solução de Ringer semi-congelada é colocada em ambos os hemitóraces.

As cavas e a aorta ascendente são seccionadas e o bloco coração-pulmões é liberado posteriormente, mantendo-se excesso de tecido, especialmente em volta da traquéia. Por último, a traquéia é seccionada bem acima da carina. O espécime é então mergulhado em solução semi-congelada de Ringer, mantendo-se os pulmões ligeiramente insuflados.

O receptor também é abordado por esternotomia mediana. O pericárdio e ambas as pleuras são abertos. Aderências pleuro-pulmonares, como presentes no 3º caso, são desfeitas, o máximo possível, antes da heparinização. A circulação extracorpórea é instituída, canulando-se ambas as cavas e a aorta ascendente. O receptor é esfriado até 25° C. A cardiectomia

é realizada, deixando-se parte do átrio direito como no 1.º, 2.º e 3.º casos ou deixando-se apenas os cotos das cavas, como no último caso que doou seu coração para um outro receptor cardíaco. São feitas incisões no pericárdio a 1 cm posterior e paralelas aos nervos frênicos, iniciando-se nas bordas superiores dos hilos pulmonares e descendo até próximo ao diafragma. Uma incisão vertical é feita na parede posterior do resto do átrio esquerdo, entre as veias pulmonares; o hilo de cada pulmão é dissecado posteriormente até encontrar a pleura.

Os brônquios esquerdo e direito são seccionados entre as pinças e ambos os pulmões são retirados, deixando-se pequena ponte da artéria pulmonar esquerda próxima ao nervo recorrente, evitando lesá-lo. A traquéia é seccionada próximo à carina, mantendo-se grande quantidade do tecido mediastinal peri-traqueal. O enxerto coração-pulmões é revisado e o coto traqueal seccionado a dois anéis acima da carina. A conexão das traquéias é feita com sutura contígua e polipropileno 5-0 com pontos totais, reforçada com quatro pontos cardeais separados de polipropileno 4-0 não transfixantes. Os tecidos peritraqueais são aproximados sobre a anastomose com pontos separados de fio absorvível. As cavas ou átrios direitos são anastomosados com polipropileno 4-0. Os cotos aórticos também são conectados com o mesmo tipo de fio em sutura contínua. Durante o implante do bloco, 150 ml de solução cardioplégica sangüínea são administrados na raiz da aorta a cada 20 min. O aquecimento do receptor, iniciado simultaneamente com a anastomose aórtica, é completado até 37°C. A circulação extracorpórea é interrompida e as cânulas retiradas. A heparina é neutralizada com protamina, sendo feita a revisão hemostática final. O tórax é fechado rotineiramente.

**VEJA COMENTÁRIO EDITORIAL
PÁGINA 167**

RESULTADOS

Houve óbito cirúrgico do 2º paciente no 5º dia pós-operatório. A sobrevida do 1.º e do 3.º pacientes foi de nove meses e de 42 dias respectivamente. O 4º paciente está assintomático, 8 meses após o transplante.

O 1.º paciente da série apresentou, ainda durante a fase intra-hospitalar, disfonia transitória por lesão do nervo recorrente esquerdo e hipotonia gástrica por lesões dos nervos

vagos. A disfonia regrediu após seis semanas, mas a hipotonia gástrica persistiu, sendo necessária uma piloroplastia, realizada no 8.º mês.

O 2º paciente, portador de hipertensão pulmonar primária, apresentava no pré-operatório insuficiência cardíaca direita com disfunção hepática severa. Após o implante do bloco coração pulmões houve hemólise e coagulopatia por fibrinólise. A hemorragia só foi controlada após cirurgia prolongada (18 h) e transfusões múltiplas de sangue, plasma, crio-concentrado e plaquetas. No pós-operatório, os pulmões apresentavam-se infiltrados à radiografia de tórax e com função progressivamente deteriorada. Na 10ª hora de pós-operatório, foi instalado oxigenador de membranas. Após 48 h houve melhora da insuficiência respiratória; entretanto, a hipóxia e a hipotensão anteriores provocaram lesões cerebrais, causando óbito no 5º PO.

O 3.º paciente também sangrou mais que o habitual durante a cirurgia, devido às aderências pulmonares intensas.

Houve episódio de rejeição pulmonar aguda em todos os pacientes, exceto no 2º, que faleceu precocemente. Estes episódios foram diagnosticados pelo quadro clínico de dispnéia, febre e pelo quadro radiológico evolutivo, mostrando infiltrado intersticial nos pulmões.

O 1.º paciente apresentou episódios de rejeição pulmonar aguda leve nos 7.º e 18.º PO, que foram facilmente controlados com pulso-terapia, através de três doses de metil-prednisolona 1,0 g endovenosa ao dia.

O 3.º paciente apresentou grave rejeição pulmonar aguda no 9º PO (Fig. 1) que regre-

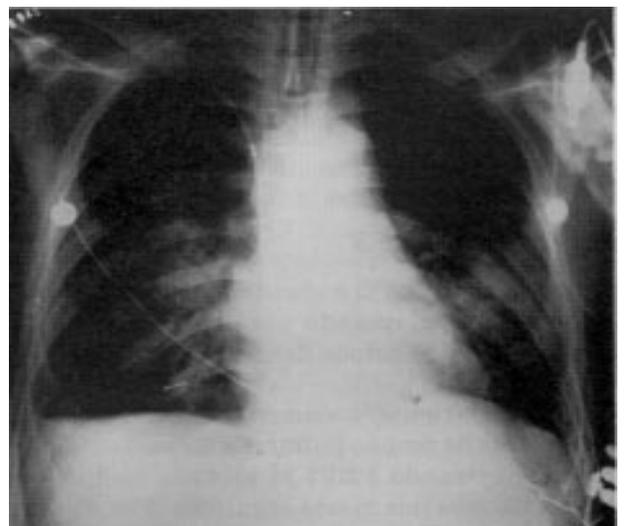


Fig. 1 - Infiltrado intersticial, compatível com rejeição pulmonar aguda, no 3º paciente.

diu parcialmente com metil prednisolona e OKT³ 5 mg/dia. Tolerava mal a ciclosporina, com elevação da creatinina para até 4,0 mg, com doses moderadas desta droga. Houve recorrência do processo no 38° PO, não respondendo à terapêutica e resultando em óbito no 42° PO.

O 4° paciente apresentou episódio de rejeição aguda no 4° dia PO, sendo tratado com OKT³ 5 mg/dia por 10 dias e pulsoterapia por 3 dias. Houve episódio mais leve no 12° PO que regrediu totalmente após segunda pulsoterapia.

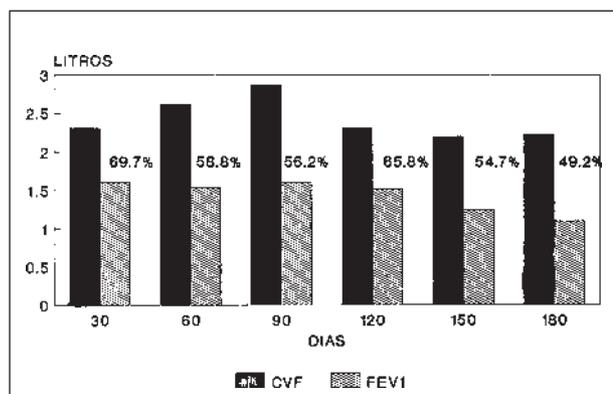


Fig. 2 - Função respiratória - paciente 1. CVF - Capacidade vital funcional. FEV 1 - Volume expiratório forçado do 1° segundo.

Biópsia pulmonar transbrônquica foi realizada no 3° paciente durante o 10° PO, confirmando o diagnóstico de rejeição com padrão alveolar. Foi feita também no 4° paciente, mostrando rejeição tipo bronquiolar.

Biópsias cardíacas realizadas durante quadro de rejeição pulmonar no 1.° e no 4° pacientes não evidenciaram concomitante rejeição miocárdica.

Notou-se, nas provas de função respiratória do 1° paciente, progressiva piora do padrão obstrutivo já detectado no início, que culminou com valores bastante baixos da FEV1 (Fig. 2). Este dado, associado ao padrão radiográfico de hipertransparência pulmonar (Fig. 3) e a deteriorização clínica progressiva levou ao diagnóstico de bronquiolite obliterante. Esta complicação causou o óbito deste paciente. Ele havia tido alta hospitalar no 22° PO e viveu relativamente bem por seis meses, quando apresentou piora progressiva da capacidade física, vindo a falecer no 9° mês.

No 4° paciente, contrariamente, a evolução das provas de função pulmonar foi bastante diferente, mostrando FEV1 já elevado no início e que melhorou nos meses seguintes (Fig. 4). Este achado é indicativo de prognóstico favorável a longo prazo.



Fig. 3 - Hipertransparência pulmonar sugestiva de bronquiolite obliterante, no 1° paciente, no 6° mês pós-operatório.

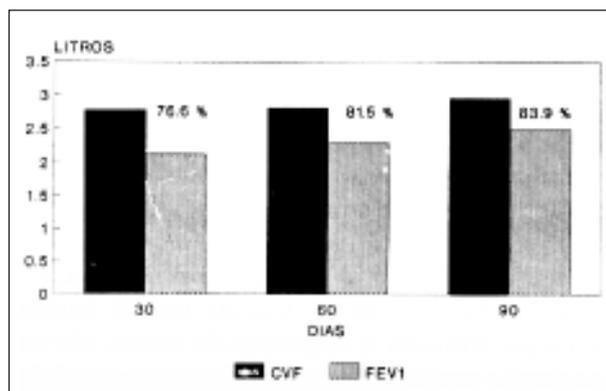


Fig. 4 - Função respiratória - paciente 4. CVF - Capacidade vital funcional. FEV 1 - Volume expiratório forçado do 1° segundo.

Não houve nenhum caso de deiscência de anastomose traqueal, mas o 4° paciente apresentou fístulas bronco-pleurais no pós-operatório, devido a bolhas enfisematosas localizadas posteriormente no lobo inferior direito do pulmão do doador. Foi necessário o fechamento cirúrgico destas fístulas no 5° PO. Esta paciente teve alta hospitalar com quatro semanas e encontra-se assintomática e com excelente capacidade física, oito meses após a cirurgia.

DISCUSSÃO

O transplante cardiopulmonar é modalidade terapêutica aceita internacionalmente para tratamento de pacientes em fase final de doenças cardiopulmonares^{6, 7}.

A técnica cirúrgica ideal ainda é discutida. Na retirada do bloco coração-pulmões do doador foi utilizada circulação extracorpórea

que, embora facilite a parte técnica, sujeita os pulmões a possível efeito deletério. Com o desenvolvimento recente de soluções protetoras eficientes⁸, injetadas na artéria pulmonar, torna-se necessário fazer uma reavaliação crítica desta técnica.

O emprego de epíplon pediculado para proteger a anastomose traqueal revelou-se desnecessário na experiência da maioria dos grupos de transplante cardiopulmonar^{5,7}. Desde o início desta experiência procurou-se embutir esta anastomose no tecido mediastinal ricamente vascularizado, além de se aproximarem os tecidos peri-traqueais que haviam sido mantidos em excesso. Com a finalidade de assegurar melhor cicatrização, especialmente da anastomose traqueal, restringiu-se o uso de esteróides nas duas primeiras semanas de pós-operatório. Não houve complicação de anastomose traqueal nos três pacientes que sobreviveram à cirurgia.

Com relação à seleção do doador, é importante frisar que a utilização de doador O + para receptor A + (2º caso), provavelmente produziu problemas de hemólise e coagulopatia. Desta maneira, considerando conceitos publicados recentemente⁹, e nossa experiência negativa, não se deve utilizar doador "O" para receptor de outro grupo sanguíneo em transplante cardiopulmonar.

A seleção do receptor deve ser muito criteriosa, frente à escassez de doadores de órgãos. Alguns pacientes, durante a espera, podem perder o momento oportuno para realizar o transplante. No 3º caso, as más condições físicas do paciente representaram determinante importante em sua evolução.

A coronariopatia pós-transplante, de incidência de 30-40% nos transplantes cardíacos^{10,11}, é também importante preocupação nos transplantes cardiopulmonares, especialmente quando a doença básica é pulmonar: Por esse motivo, há tendência atual em realizar apenas transplante pulmonar nestes casos¹²⁻¹⁴.

A rejeição pulmonar aguda ocorre em quase todos os pacientes entre o 3º e 10º dias pós-transplante e é, geralmente, controlada com tratamento adequado. O paciente que faleceu em consequência desta complicação apresentava intolerância à ciclosporina, atualmente, droga essencial para o sucesso do transplante cardiopulmonar.

É importante realizar biópsia pulmonar para diferenciar rejeição aguda de pneumonia intersticial por vírus, fungos ou bactérias, porque o tratamento da rejeição pulmonar aguda tende a agravar estas complicações.

Nossos resultados não permitem análise estatística, devido ao pequeno número de pacientes dessa experiência inicial. Os resultados não tão satisfatórios podem ser parcialmente justificáveis pelo estado geral muito precário do 2º e 3º pacientes.

A experiência internacional tem mostrado resultados satisfatórios a longo prazo, com tendência a melhorar. Série recente da Standard University, mostrou sobrevida de 73% dos pacientes no primeiro ano e de 65% após três anos¹⁵.

Conclui-se que o transplante cardiopulmonar é desafio com perspectivas de resultados progressivamente melhores, com a evolução da técnica cirúrgica e dos conceitos clínicos.

ADDENDUM

Após a série aqui apresentada, foi operada uma menina de 13 anos, portadora de miocardiopatia idiopática de longa evolução, complicada por acentuada elevação da resistência vascular pulmonar (RP/RS = 0,75).

Optou-se neste caso por transplante cardíaco e unilateral pulmonar (esquerdo), sendo a evolução inicial muito satisfatória, e após 2 semanas, a paciente encontra-se bem, deambulando na enfermaria.

Acreditamos que esta prática, face à potencial reversibilidade das alterações vasculares no pulmão que permaneceu, pode melhorar o prognóstico tardio, mesmo frente à eventual ocorrência de bronquiolite obliterante.

AGRADECIMENTOS

À Rosemar Franco Trindade Baumgratz e a Cleber Cesar de Oliveira pela colaboração no preparo do texto.

REFERÊNCIAS

1. Demikhov VP – Experimental transplantation of vital organs. New York. Consultants – Bureau, 1962.
2. Nakae S, Webb WR, Theodorides T, Sugg WL – Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat and monkey. Surg Gynecol Obstet, 1967; 125: 1285.
3. Castaneda AR, Arnar O, Schmidt-Babelmann P, Moller JB, Zamora R – Cardiopulmonary autotransplantation in pnmates. J Thorac Cardiovasc Surg, 1972; 37: 523.
4. Castaneda AR, Arnar O, Schmidt-Babelmann P et al – Cardiopulmonary autotransplantation in primate (babboons). Late functional results. Surgery, 1972; 72: 1064.
5. Reitz BA, Pennock JL, Shumway NE – Simplified operative method for heart and lung transplantation. J Surg Res, 1981; 31:1 -5.
6. Maccarthy PM, Starnes VA, Theodore J, Stinson EB, Oyer PE, Shummary MD – Improved survival after heart-lung transplantation. J Cardiovasc Surg, 1990; 99: 54-60.

7. Wallwork J - Indications for operations: patient selection and assessment. In: Wallwork J - Heart and Heart lung transplantation. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989; 449 62.
8. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, McRitchie DI, Patterson GA, Cooper JD - A method for safe twelvehours pulmonary preservation. *J Cardiovasc Surg*, 1989 98: 529.34.
9. Hunt BJ, Yacoub M, Amin S et al - Induction of red blood cell destruction by graft derived antibodies after minor ABO mismatched heart lung transplantation. *Transplantation*, 1988; 46: 246 9.
10. Bieber CP, Stinson EB, Shunway NE, Payne E, Kossck J - 1970 Cardiac transplantation in man: cardiac allograft pathology. *Circulation*, 1989;41:753 72.
11. Zussman DR, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC et al - Determination of accelerated graft atherosclerosis (AGAS) in conventional and cyclosporine treated transplant recipients (Abstract) *J Heart Transplant*, 1985: 4: 587.
12. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B et al Technique of successful double lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1988; 45: 626 33.
13. Mal H. Andressian B. Pamela F et al - Unilateral lung transplantation in end stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respi Dis*, 1989: 140:797 801.
14. The Toronto Lung Transplantation Group Experience with Single Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *JAMA*, 1988: 25:2258 62.
15. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA et al - Proper donor selection for heart lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987: 94:873 80.