

## Estudo Hemodinâmico com Cateter de Swan-Ganz, Concomitante à Biópsia Endomiocárdica, em Transplantados Cardíacos. Importância no Diagnóstico Precoce da Rejeição

Dirceu Rodrigues Almeida, Antonio Carlos Carvalho, Caio Pessoa, José Augusto Marcondes de Sousa, João Nelson Branco, Luzete Cristina Silva, Luis Moura, Hélio José Castelo, Claudia Maria Rodrigues Alves, José Carlos Andrade, Ênio Buffolo, Eulógio Emílio Martinez F<sup>o</sup>  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Analisar o papel de parâmetros hemodinâmicos no diagnóstico de rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico.

**Métodos** - Dezenove pacientes submetidos a transplante cardíaco foram avaliados hemodinamicamente com cateter de Swan-Ganz imediatamente antes das biópsias endomiocárdicas de rotina nos primeiros meses pós-transplante. Os resultados de 28 biópsias foram divididos em 2 grupos: rejeição grave, necessitando de tratamento (N=10) - grupo I e rejeição leve/moderada ou ausente, não necessitando de tratamento (N=18) - grupo II. Foram comparadas as medidas hemodinâmicas entre os dois grupos.

**Resultados** - Aos quadros de rejeição grave, necessitando tratamento (grupo I) estiveram associadas significantes alterações hemodinâmicas como aumento da pressão atrial direita média (13,0x7,3mmHg - Grupo I x Grupo II), pressão média pulmonar (26,3x20,4mmHg), pressão média de capilar pulmonar (14,4x10,9mmHg) e índice cardíaco (2,57x3,10 l/min/m<sup>2</sup>).

**Conclusão** - Em situação rotineira, as alterações hemodinâmicas obtidas através de cateterismo direito, concomitante à realização da biópsia endomiocárdica, mostraram-se confiáveis no diagnóstico de rejeição grave e poderiam abreviar o início da terapêutica imunossupressora com pulsoterapia em pacientes transplantados.

**Palavras-chave:** transplante cardíaco, rejeição aguda, biópsia endomiocárdica

### Swan-Ganz Catheter Hemodynamics Simultaneously with Endomyocardial Biopsy in Heart Transplanted Patients. Its Importance in Early Rejection Diagnosis

**Purpose** - To evaluate the role of hemodynamic parameters in the diagnosis of acute rejection who underwent orthotopic cardiac transplantation.

**Methods** - A protocol was carried out in 19 patients who underwent heart transplantation and in whom Swan Ganz hemodynamics was performed immediately prior to routine endomyocardial biopsy in the first few months postoperatively. The results of 28 biopsies were divided in group I - severe rejection who needed pulse therapy (n=10) and group II - No or mild/moderate rejection who did not need any pulse (n=18). Hemodynamic parameters were compared between both groups.

**Results** - There were significant differences among hemodynamic parameters in groups I and II. Group I had higher mean right atrial pressures (13.0x7.3mmHg), mean pulmonary pressure (26.3x20.4mmHg), mean wedge pressure (14.4x10.9mmHg) and lower cardiac index (2.57x3.10 l/min/m<sup>2</sup>).

**Conclusion** - In a routine situation, hemodynamic measurements, as obtained with Swan-Ganz catheter, simultaneously with endomyocardial biopsies, show significant alterations in transplanted patients who develop acute rejection. This information, obtained earlier than the biopsy results, could shorten the time to initiate pulse therapy in patients with severe rejection.

**Key-words:** cardiac transplantation, acute rejection, endomyocardial biopsy

Arq Bras Cardiol. volume 61. nº 3.171-174.1993

Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina

Correspondência: Antonio Carlos Carvalho Av. Jandira, 731/23 - CEP 04080-004 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 20/4/93

Aceito em 19/7/93

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) por miocardiopatia dilatada classe III e IV (NYHA) tem prognóstico ruim evidenciado em 7 estudos separados com um total de 900 pacientes: a mortalidade em 1 ano variou de 34 a 58%<sup>1,2</sup>.

O transplante cardíaco foi introduzido como opção terapêutica para ICC pela primeira vez em 1967, mas devido a alta mortalidade inicial por rejeição, este tratamento foi abandonado<sup>3,4</sup>. Com o advento de imunossupressão adequada e uso de drogas como a ciclosporina, a partir de 1980, a rejeição pôde ser controlada e esta combinação terapêutica melhorou muito a sobrevida dos pacientes com transplante. Em janeiro de 1987, nos EUA, a sobrevida dos pacientes transplantados cardíacos veio a ser de 80% em 1 ano, 70% aos 3 anos e 55% em 5 anos<sup>5</sup>.

O diagnóstico de rejeição aguda é mais freqüente nos três primeiros meses e podia ser feito previamente à ciclosporina com quadro clínico de ICC e diminuição de complexos QRS no ECG devido, provavelmente, ao infiltrado intersticial no miocárdio. Porém, com o uso da ciclosporina, a rejeição pôde ser diagnosticada com segurança somente com a biópsia endomiocárdica, tornando-se o quadro clínico e alterações no ECG muito menos freqüentes, mesmo com rejeição grave presente<sup>6-8</sup>. Portanto a biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição aguda<sup>9,10</sup>. Este procedimento foi facilitado pelo desenvolvimento por Caves e col<sup>11</sup>, em Stanford, de um bióptomo que é avançado através de punção venosa percutânea via veia jugular interna direita; deste modo, biópsias puderam ser realizadas rotineiramente com pouca dificuldades e relativo baixo risco.

Por outro lado, a biópsia tem a desvantagem de necessitar de procedimento e leitura da lâmina, o que retarda, em muitas horas, mesmo em centros bem aparelhados, o resultado e, conseqüentemente, eventual mudança terapêutica.

A importância da medida de pressão capilar e pressões de câmaras direitas, além de débito cardíaco, no diagnóstico de rejeição aguda em pacientes transplantados não está clara, merecendo melhor investigação. Como a interpretação dos dados é imediata, isto poderia antecipar em algumas horas o início de terapêutica imunossupressora agressiva (pulsoterapia) em casos de rejeição grave, melhorando possivelmente o prognóstico.

Realizamos, de forma rotineira, concomitante à biópsia endomiocárdica em pacientes transplantados, a medida hemodinâmica de câmaras direitas e capilar mais DC além do cálculo de resistências com uso de cateter de Swan-Ganz locado previamente ao uso do bióptomo.

## Métodos

Foram avaliados neste trabalho medidas hemodinâmicas, DC e resistências obtidas com cateter de Swan-Ganz e debitômetro de termodiluição em cateterismo direito de 19 pacientes transplantados, em suas biópsias rotineiras realizadas no período de fevereiro de 1988 a outubro de 1991, com idade de 20 a 61 anos, sendo 17 pacientes do sexo masculino e 2 do feminino. Os dados hemodinâmicos foram medidos antes da realização da

biópsia endomiocárdica, realizada com bióptomo de Scholten, e retirada de 3 a 5 fragmentos processados a seguir com hematoxilina-eosina.

Para critério de inclusão na amostra, a biópsia devia ser rotineira. Foram excluídas biópsias não rotineiras (suspeita de rejeição) e também de pacientes com alguma intercorrência clínica e ou cardíaca como ICC, febre, estado hiperdinâmico.

É importante salientar que o cálculo dos dados hemodinâmicos e a leitura da lâmina da biópsia foram realizadas de forma independente e sem o conhecimento prévio do resultado de outro exame. Os critérios histológicos para rejeição leve/moderada e severa foram os preconizados por Billingham<sup>8</sup>, havendo a necessidade de necrose dos miócitos para caracterização de rejeição severa.

Os dados foram selecionados, agrupados e foi realizada a análise estatística com teste "t" de Student. Os resultados da biópsia foram agrupados como necessidade de tratar com pulsoterapia (rejeição) ou não (ausência de rejeição ou rejeição leve/moderada).

## Resultados

Foram analisadas 28 biópsias e medidas hemodinâmicas que foram obtidas em 19 pacientes. Não houve nenhum acidente decorrente das medidas com o cateter de Swan-Ganz e em nenhuma ocasião houve perda de dados ou obtenção de dados incompletos, quer na biópsia quer nos parâmetros hemodinâmicos.

A resposta histológica foi descrita como necessitando pulsoterapia em 10 ocasiões (grupo I com rejeição - fig. 1) e não necessitando pulso em 18 vezes (grupo II sem rejeição) (tab. I). A resistência vascular pulmonar (RVP) antes do transplante, variou de 154 a 480 d.s.cm<sup>-5</sup>, com valores médios iguais entre os grupos com rejeição leve (G-I) e rejeição moderada a severa (G-II) = 260±12 (grupo I) x 263±10 (grupo II). O tempo após a cirurgia foi de 2 a 12 semanas, média de 3,7 para o grupo I e de 1 a 24 se-

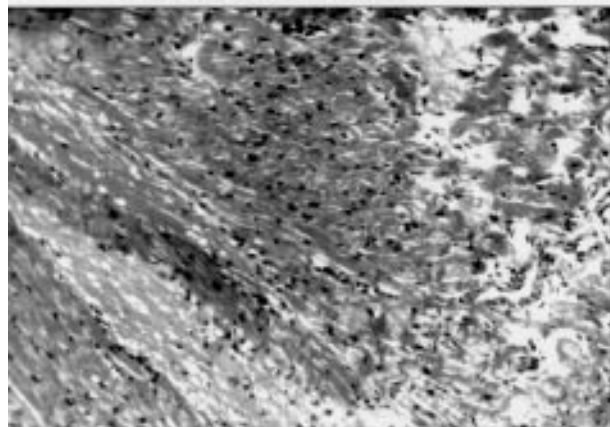


Fig. 1 - Aspecto histológico de um quadro de rejeição celular aguda severa demonstrando infiltrado inflamatório intenso e necrose miofibrilar.

**Tabela I - Comparação de diversos parâmetros hemodinâmicos obtidos com cateter de Swan-Ganz, simultaneamente a realização de biópsia endomiocárdica de rotina, em pacientes sem suspeita de rejeição.**

	X	PAM	PAD	PAP	PCAP	IC	FC	IRVS	IRVP
Grupo I	Rejeição (10)	90,1	13	26,3	14,4	2,57	90,2	2433,1	381,1
Grupo II	Ausência de rejeição	92,2	7,3	20,4	10,9	3,1	86,8	2332,4	264,2
p		NS	*	*	*	*	NS	NS	*

\* p<0,05; IRVP- índice de resistência vascular pulmonar; IRVS- índice de resistência vascular sistêmica; PAM- pressão arterial média; PAD- pressão atrial direita; PCAP-pressão média capilar pulmonar; PAP- pressão arterial pulmonar; FC- frequência cardíaca; IC- índice cardíaco.

manas, média de 3,9 para 0 grupo II. Os seguintes parâmetros hemodinâmicos analisados mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos: pressão média de átrio direito (13,0 x 7,3 mmHg nos grupos com e sem rejeição, respectivamente - fig. 2), pressão média de artéria pulmonar (26,3 x 20,4 mmHg), pressão média de capilar pulmonar (14,4 x 10,9 mmHg), índice cardíaco (2,57 x 3,10 l/min/m<sup>2</sup>) e índice de resistência vascular pulmonar (381,1 x 264,2 d.s.cm<sup>-5</sup>). Em todos estes valores, o p foi <0,05. Não se encontraram diferenças significantes entre os dois grupos quando foram analisados: frequência cardíaca (90,2 x 86,8 bpm), pressão arterial média (90,1 x 92,2 mmHg) e índice de resistência vascular sistêmica (2433,1 x 2332,4 d.s.cm<sup>-5</sup>). Todos estes valores estão expostos na tabela I.

### Discussão

Mais uma vez salientamos que a biópsia, como método para o diagnóstico de rejeição, é o padrão-ouro. Não questionamos tal fato. As biópsias rotineiras dos nossos pacientes, de acordo com o protocolo desenvolvido na Escola Paulista de Medicina <sup>12</sup>, são realizadas semanalmente no 1º mês pós-transplante, quinzenalmente no 2º mês, mensalmente do 3º ao 6º mês e a cada 2 meses no 2º semestre. Quanto às medidas hemodinâmicas, por ou-

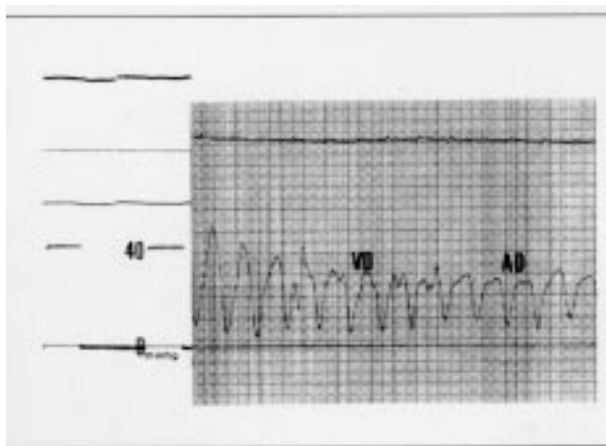


Fig. 2 Curva pressórica demonstrando elevação das pressões atrial direita e diastólica final do VD (padrão restritivo) na vigência de rejeição celular aguda severa.

tro lado, não está bem definida a sua importância (ou não) como método para diagnóstico de rejeição. A medida hemodinâmica também é simples, rápida, pode ser feita à beira do leito ou ambulatorialmente e com a obtenção de resultados imediatos, colaboraria com a terapêutica do ponto de vista prático, podendo esta ser mais precoce e efetiva, quando necessária.

Existem na literatura poucos trabalhos relacionados às medidas hemodinâmicas com o diagnóstico de rejeição <sup>13</sup>. Esses trabalhos, com pequena casuística, não demonstraram grande correlação entre as medidas hemodinâmicas e rejeição. Muitos trabalhos relatam a evolução hemodinâmica do transplantado ao longo dos anos <sup>14,17</sup>, porém sem medidas sempre concomitantes à biópsia ou sem comparação sistemática dos parâmetros do cateterismo com rejeição ou não.

Comparando os trabalhos da literatura com o nosso, chama a atenção o fato de que os demais autores separam os resultados da biópsia em cinco graus de rejeição, enquanto o nosso separa em apenas dois graus, visando o aspecto terapêutico, o que restringiu a comparação estatística e facilitou a separação das diferenças. Os critérios de entrada na amostra de Frist e col <sup>15</sup> não foram tão rígidos, o que torna possível medidas alteradas por razões que não somente a rejeição, com conseqüente modificação dos resultados.

Em nossa observação, os dados hemodinâmicos como pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) não apresentaram diferença estatística nos grupos com e sem rejeição, provavelmente devido ao fato da PAM alterar-se somente em estágios finais, devido a mecanismos auto-reguladores. A FC provavelmente não se altera sensivelmente em pacientes transplantados, pelo fato do coração transplantado ser denervado. Por outro lado, várias medidas e parâmetros hemodinâmicos foram significativamente diferentes nos grupos com e sem rejeição, como o índice cardíaco, pressão capilar média, pressão média de átrio direito, pressão média de pulmonar e índice de resistência vascular pulmonar. Hoje, para efeitos de terapêutica antecipada com pulsoterapia antes do resultado da biópsia, consideramos como indicativo de rejeição severa valores de pressão atrial direita >10 mmHg, de pulmonar média acima de 25 e índice cardíaco abaixo de 2,6 l/min/m<sup>2</sup>.

Concluindo, neste material, em situações de rotina, a avaliação hemodinâmica com cateterismo direito em tempo simultâneo à biópsia endomiocárdica parece ser um método confiável no diagnóstico de rejeição grave, fato que pode antecipar o início de pulsoterapia. É necessário sempre que outras causas responsáveis por ICC sejam descartadas pela história clínica e métodos subsidiários.

### Referências

1. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR - Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 634.
2. Packer M - Sudden and unexpected death in patients with congestive heart failure: A second frontier. *Circulation*, 1985; 72: 681
3. Barnard CN - The operation: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groot Schurr Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*, 1967;41: 127.
4. Stinson EB, Dong E Jr, Iben AR, Shumway NE - Cardiac transplantation in men III. Surgical aspects. *Am J Surg*. 1969; 118: 182.
5. Modry DL, Oyer PE, Jamieson SW et al - Cyclosporine in heart and heart lung transplantation. *Can J Surg*, 1985; 28: 274.
6. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB - Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Am Int Med*. 1984; 101:667.
7. Goldman MH, Barnhart G, Mohanakumar T et al - Cyclosporine in cardiac transplantation. *Surg Clin North Am*, 1985; 65: 637.
8. Billingham ME - Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog Cardiovasc Dis*, 1990; 33: 11-8.
9. Zerbe TR, Arena V - Diagnostic reliability of endomyocardial biopsy assessment of cardiac allograft rejection. *Hum Pathol*, 1988;19:1 307- 14.
10. Winters GL - The pathology of heart allograft rejection. *Arch Pathol Med*. 1991; 115: 266-72.
11. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME - Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients (experience with a new technique). *Ann Thorac Surg*, 1975; 16: 325-36.
12. Carvalho AC, Branco JN, Almeida DR et al - Experiência da EPM em transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 55(suppl B): B2.
13. Bolling SF, Putman JB, Abrams GD, Mackay Am, Deeb GM - Hemodynamics versus biopsy findings during cardiac rejection. *Ann Thorac Surg*, 1991; 51: 52-5.
14. Stinson EB, Griep RB, Shroeder JS, Dong E, Shumway NE - Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation*, 1972;45: 1183-94.
15. Frist WH, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC, Shumway NE - Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987; 94: 685-93.
16. Murali S, Uretsky BF, Sudharar Reddy PS, Griffith BP, Hardesty RL, Trento A - Hemodynamic abnormalities following cardiac transplantation: Relationship to hypertension and survival. *Am Heart J*. 1989; 118: 334-41.
17. Tamburino C, Curcos T, Feraco E et al - Hemodynamic parameters one and four weeks after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 635-7.