

Arritmias Após Transplante Cardíaco Ortotópico

Edimar Bocchi, Fábio Vilas-Boas, Eduardo Sosa, Luís Felipe Moreira, Alfredo Fiorelli, Fernando Bacal, Noedir Stolf, Adib Jatene, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a incidência de arritmias em pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua relação com o processo de rejeição ao enxerto cardíaco.

Métodos - Estudamos consecutivamente 17 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, através de eletrocardiografia ambulatorial pelo sistema Holter, 24h antes da biópsia endomiocárdica. Os resultados da monitorização com Holter foram comparados com os obtidos através da biópsia.

Resultados - O tempo médio de estudo foi de 252 ± 166 (variando de 15 a 515) dias. Houve elevada incidência de arritmias ventriculares (>70%) em todos os graus de rejeição, exceto no grau severo (25%), mas não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre os graus de rejeição à biópsia endomiocárdica. No entanto, extra-sístoles atriais foram mais freqüentes na presença de rejeição leve e moderada (53% e 70%, respectivamente), quando comparadas à ausência de rejeição (33%) e à rejeição severa (9%), ($p < 0,001$). Taquicardia supraventricular foi mais freqüente em rejeição moderada (26%), quando comparada à ausência de rejeição (0%) e aos graus leve (3%) e severa (0%), ($p < 0,05$). Bradicardia sinusal esteve presente em 50% dos pacientes com rejeição severa e em apenas 9% na moderada, 3% na leve e 5% na ausência de rejeição ($P < 0,05$).

Conclusão - A taquicardia supraventricular e extra-sístoles atriais estão relacionadas ao grau moderado de rejeição. Não há relação entre a presença de extra-sístoles ventriculares e rejeição ao coração transplantado. A bradicardia sinusal deve sugerir a presença de rejeição severa.

Palavras-chave: transplante cardíaco, arritmias

Arrhythmias After Orthotopic Heart Transplantation

Purpose - To correlate the incidence of arrhythmias to the degree of allograft rejection on endomyocardial biopsy.

Methods - Seventeen patients who underwent orthotopic heart transplantation were submitted to ambulatory Holter monitoring 24h prior to endomyocardial biopsy. The biopsy results were compared to Holter monitoring results.

Results - The mean study period was 252 ± 166 days (15 to 515). We found a high incidence of ventricular premature beats (>70%), except in patients with severe rejection (25%), but there was no statistically significant difference between the groups with no rejection, mild and moderate rejection. Atrial premature beats were more common in patients with mild and moderate rejection (53% and 70%, respectively) when compared to patients with no rejection (33%) and patients with severe rejection (9%), ($p < 0,05$). Sinus bradycardia was present in 50% of patients with severe rejection, but only in 9% of moderate, 3% of mild and 5% of the patients with no rejection ($p < 0,05$).

Conclusion - Supraventricular tachycardia and atrial premature beats are related to moderate rejection. Ventricular premature beats are not related to degree of rejection. Sinus bradycardia occurring in the first year after transplantation should suggest severe cardiac allograft rejection.

Key- words: heart transplantation, arrhythmias

Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 5), 301-305, 1994

O transplante cardíaco tem sido preconizado como terapêutica cirúrgica no tratamento da insuficiência cardíaca refratária, em pacientes com prognóstico reservado

a curto e médio prazos¹. O estudo das arritmias após transplante cardíaco é de especial interesse, pois se trata de um modelo *sui generis*, já que o órgão transplantado pode permanecer desnervado a curto prazo². Além disso, o coração transplantado estaria sujeito a agressões, desde o período em que ainda se encontrava no doador até o acompanhamento tardio, onde ocorre elevada incidência de doença coronária³. Dentre essas agressões, a rejeição do enxerto seria capaz de propiciar substrato para o desen-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Edimar Alcides Bocchi

Rua Oscar Freire, 2077/161 - CEP 05409-011 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 6/1/94

Aceito em 11/4/94

volvimento de arritmias, dependendo do grau de rejeição⁴. Vários estudos tem relatado alta incidência de arritmias após transplante cardíaco ortotópico, porém a relação com o processo de rejeição ainda é controversa.

O objetivo deste trabalho é descrever a incidência de arritmias em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico e correlacioná-la com o processo de rejeição.

Métodos

Estudamos consecutivamente a prevalência de arritmias supraventriculares e ventriculares em 17 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP. A idade média do grupo era 42±9 anos. As drogas imunodepressoras de manutenção foram ciclosporina por via oral na dose de 4,9±1,1mg/kg/dia, azatioprina 1,2±0,2mg/kg/dia e prednisona 0,2±0,1mg/kg/dia. Além dessas drogas, os pacientes fizeram uso de ácido acetil salicílico e dipiridamol. Hipertensão arterial foi controlada com dieta hipossódica e medicações anti-hipertensivas, exceto β -bloqueadores e captopril. Nenhum paciente recebeu medicação antiarrítmica na evolução hospitalar e ambulatorial. Os pacientes não apresentavam distúrbios hidreletrolíticos ou sistêmicos que pudessem ser responsabilizados pelo desencadeamento de arritmias. O tempo médio de estudo foi de 252±166 (de 15 a 515) dias. Quatro pacientes foram estudados após 1 ano de transplante (395 a 515 dias), sendo submetidos a cinecoronariografia que não evidenciou doença coronária.

Os doadores dos órgãos foram vítimas de traumatismo cranioencefálico ou ferimento por arma de fogo, com idade variando de 18 a 37 (média 25±8) anos. Não havia história de cardiopatia, nem anormalidades ao exame físico. Os eletroencefalogramas eram compatíveis com quadro de morte cerebral. Os estudos ecocardiográficos mostraram função sistólica e anatomia cardíaca normais, exceto em 2 pacientes onde havia discreto prolapso da válvula mitral, sem insuficiência. A cinecoronariografia não evidenciava doença coronária e a função ventricular foi considerada normal. O procedimento cirúrgico foi realizado de acordo com a técnica descrita por Shumway e Lower⁵.

Os fragmentos endomiocárdicos obtidos através da biópsia endomiocárdica de ventrículo direito, seguindo esquema padronizado pós-transplante, foram analisados para a detecção de rejeição do enxerto. Quando presente, a rejeição era classificada em leve (infiltrado linfocitário sem agressão celular, equivalente a 1A, 1B ou 2), moderada (infiltrado linfocitário com agressão celular, equivalente a 3A ou 3B) ou severa (infiltrado celular com agressão multifocal e intensa com vasculite, equivalente a 4) de acordo com a classificação de Billingham⁶ e da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão⁷.

Após o transplante, os pacientes foram submetidos

a eletrocardiograma (ECG) duas vezes ao dia além de monitorização cardíaca durante o período de internação hospitalar. Durante avaliação ambulatorial, foram submetidos a ECG de doze derivações em cada consulta. Cada paciente foi avaliado através de eletrocardiografia dinâmica com gravação do ECG 24h pelo sistema Holter. As gravações foram realizadas 24h antes da realização de biópsia endomiocárdica. Analisaram-se os exames quanto à presença de bradicardia ou taquicardia sinusal, arritmias atriais (extra-sístoles, flutter atrial, fibrilação atrial, taquicardias atriais e taquicardias supraventriculares), distúrbios de condução A-V e arritmias ventriculares (extra-sístoles, taquicardia ventricular não-complexa ou sustentada e ritmo idioventricular)⁸.

As relações entre os resultados das biópsias endomiocárdicas e dos estudos eletrocardiográficos foram estudadas através do teste do qui-quadrado. Considerou-se diferença estatisticamente significativa quando p foi menor que 0,05. A incidência de arritmias ou de rejeição foi expressa em porcentagem de exames positivos e os valores de variáveis em média+IDP.

Resultados

Foram realizados 88 estudos eletrocardiográficos dinâmicos, conjuntamente com 88 biópsias endomiocárdicas, com média de 6,5±3,4 exames por paciente. Das 88 biópsias endomiocárdicas, 21 não apresentavam sinais de rejeição, 32 apresentavam rejeição leve, 23 rejeição moderada e 12 rejeição severa.

A tabela I resume os resultados dos estudos eletrocardiográficos dinâmicos. Na ausência de rejeição encontrou-se 5% de bradicardia sinusal, 76% de taquicardia sinusal, 33% de extra-sístolia atrial (sendo 28% com frequência menor que 10/h), extra-sístolia ventricular em 76%

Tipo de arritmia	Grau de rejeição			
	Ausente %	Leve %	Moderada %	Severa %
bradicardia sinusal	5	3	9	50*
taquicardia sinusal	76	50	65	0
extra-sístole atrial	33	53*	70*	9
<10	28	47	31	9
>10/h	5	6	39*	0
TSV	0	3	26*	0
fibrilação atrial	0	3	0	0
bloqueio A-V	0	3	9	0
extra-sístole ventricular	76	78	78	25
<10/h	66	78	78	0
>10/h	10	0	0	25
não-complexas	52	56	52	0
complexas	24	22	26	25
TV não-sustentada	10	0	0	0

*p<0,05; TVS- taquicardia supraventricular; A-V atioventricular; TV-taquicardia ventricular.

(sendo 66% menor que 10/h), 52% de extra-sístolia ventricular não-complexa e 10% de taquicardia ventricular não-sustentada.

Na presença de rejeição leve encontrou-se 3% de bradicardia sinusal, 53% de extra-sístolia atrial (sendo 47% menor que 10/h e 6% maior que 10/h), 3% de taquicardia supraventricular, 3% de fibrilação atrial, 3% de bloqueio atrioventricular de 1° grau, 78% de extra-sístolia ventricular menor que 10/h e 56% de extra-sístolia ventricular não-complexa. Na presença de rejeição moderada encontrou-se incidência de 9% de bradicardia sinusal, 65% de taquicardia sinusal, 70% de extra-sístolia atrial (sendo 31% com frequência menor que 10/h e 39% maior que 10/h), 26% de taquicardia supraventricular não-sustentada, 9% de bloqueio atrioventricular de 2° grau, 78% de extra-sístolia ventricular simples com frequência menor que 10/h e 52% de extra-sístolia não-sustentada.

Na presença de rejeição severa encontrou-se incidência de 50% de bradicardia sinusal, 9% de extra-sístolia atrial, sendo 9% menor que 10/h e 25% de extra-sístolia ventricular complexa maior que 10/h, estando ausentes outras arritmias.

Desse modo, observou-se, na rejeição severa, maior incidência de bradicardia sinusal (tab. II e fig. 1), ($p < 0,05$), mas na rejeição moderada encontrou-se maior incidência de extra-sístolia atrial (fig. 2), ($p < 0,001$) e taquicardia supraventricular (fig. 3), ($p < 0,05$). Na ausência de rejeição encontrou-se presença de arritmia ventricular freqüente (fig. 4), ($p = NS$), inclusive taquicardia ventricular não sustentada.

Tabela II Relação entre grau de rejeição e frequência cardíaca (FC).

Os resultados deste estudo demonstram que a incidência de arritmias é elevada precocemente após transplante cardíaco.

Grau de rejeição	FC mínima	FC média	FC máxima
leve	75±12	84±14	107±20
moderada	72±10	85±14	109±23
severa	47±18	68±20	81±26

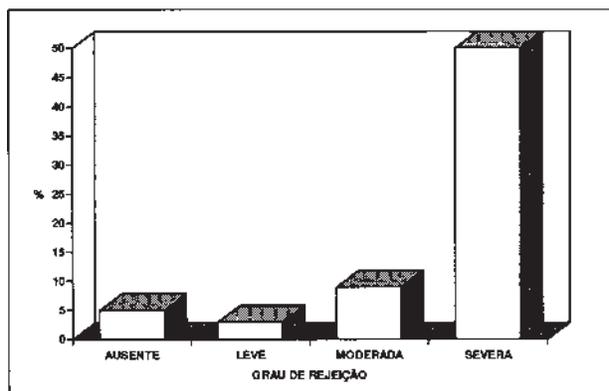


Fig. 1 - Incidência de bradicardia sinusal em pacientes transplantados, correlacionada com grau de rejeição histológica. Há alta incidência em grau avançado de rejeição ($p < 0,05$).

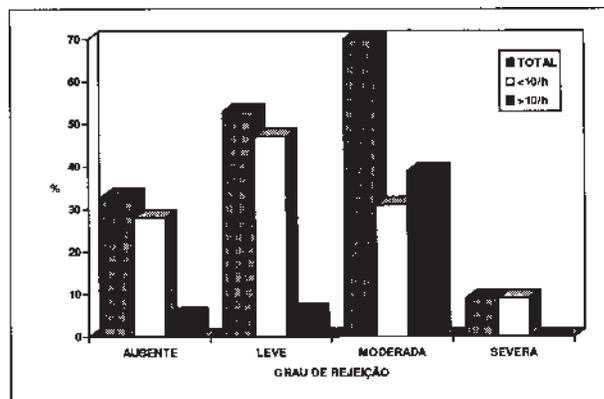


Fig. 2 - Incidência de extra-sístoles atriais após transplante cardíaco, com frequência maior ou menor que 10/h, correlacionadas com grau de rejeição, mostrando incidência significativa de atividade ectópica em grau moderado de rejeição ($p < 0,05$).

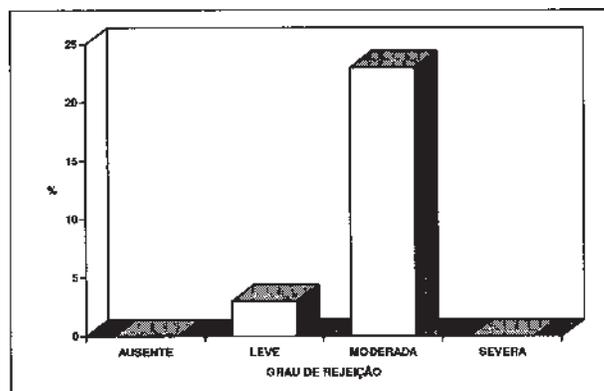


Fig. 3 - Incidência de taquicardia supraventricular em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, correlacionada com grau de rejeição. Há incidência significativa no subgrupo com rejeição moderada ($p < 0,05$).

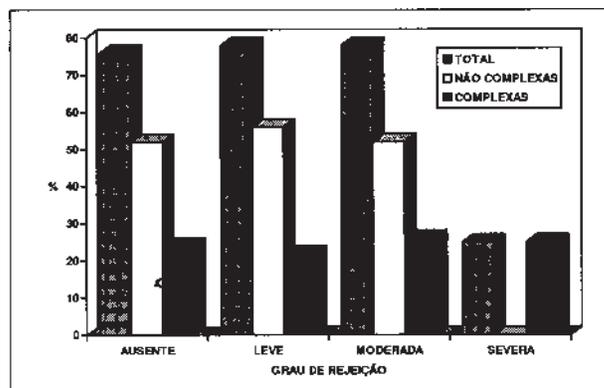


Fig. 4 - Incidência de extra-sístoles ventriculares complexas e não-complexas em pacientes submetidos a transplante cardíaco, correlacionada ao grau de rejeição, mostrando alta incidência (>70%) nos subgrupos sem rejeição, com rejeição leve e rejeição moderada ($p = NS$).

plante cardíaco e estes achados corroboram publicações anteriores, onde também foi significativa a incidência de arritmias^{4,9}. Não foi encontrada relação entre arritmias

ventriculares e grau de rejeição à biópsia endomiocárdica, embora tenha havido grande incidência, exceto no grau severo. No entanto, extra-sístoles atriais foram mais freqüentes na presença de rejeição leve e mo-

derada, quando comparadas à ausência de rejeição e à rejeição severa. Taquicardia supraventricular foi mais frequente na rejeição moderada, quando comparada à ausência de rejeição e aos graus leve e severa. Bradicardia sinusal esteve presente principalmente nos pacientes com rejeição severa.

Embora o coração transplantado se origine de uma pessoa aparentemente normal, ele difere do coração normal por ser anatomicamente e funcionalmente desnervado² embora recentemente se tenha demonstrado reinnervação simpática do coração transplantado a longo prazo¹⁰. Em adultos, aparentemente livres de doença cardíaca, pode-se esperar que até 39% tenham uma extra-sístole em 24h, mas somente 4% tenham mais que 100 extra-sístoles multiformes em 24h¹¹. A presença de múltiplas arritmias em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, na presença ou não de processo de rejeição concomitante, sugere que a denervação pode ser acompanhada de arritmias⁴. Entretanto, os motivos que levam a essa prevalência não são claros. Mecanismos outros como rejeição, hipersensibilidade a catecolaminas e aterosclerose coronária poderiam também influenciar a alta incidência dessas arritmias¹². O achado de alta incidência de arritmias ventriculares, tanto em pacientes sem rejeição histológica como nos que tinham rejeição leve e moderada, exceto na rejeição severa, demonstra a ausência de valor preditivo da presença de arritmias ventriculares para o diagnóstico de rejeição. Tais dados são semelhantes aos descritos na literatura, onde arritmias ventriculares podem ser encontradas em até 57% dos pacientes após transplante cardíaco ortotópico¹². No entanto, quando presentes tardiamente na evolução, estariam associadas a aumento da mortalidade⁹, provavelmente devido a doença coronária.

Arritmias atriais podem ser encontradas em até 72% dos pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico¹². No grupo de pacientes que estudamos, houve relação entre a presença de extra-sístoles atriais e grau de rejeição leve e moderada. Apesar dos pacientes com rejeição severa terem apresentado incidência menor de extra-sístoles atriais, nossos dados são compatíveis com outros anteriormente publicados^{4,13,14} descrevendo incidência de arritmias atriais na era de utilização da ciclosporina, porém contrastam com outros estudos recentes, que não acharam associação entre arritmias atriais e rejeição^{15,16}.

Vários mecanismos podem ser implicados na vulnerabilidade e desencadeamento de arritmias atriais após transplante cardíaco. Evidências de estudos animais sugerem que rejeição pode ocorrer isoladamente ou com maior intensidade no miocárdio atrial¹⁷ determinando circuitos de macro-reentrada. Também durante rejeição e hipertrofia miocárdica após transplante, a diminuição da complacência ventricular poderia determinar alterações hemodinâmicas intra-atriais potencialmente arritmogênicas¹⁸. Outra evidência de que rejeição estaria

relacionada a arritmias é que seu tratamento pode resultar em resolução da arritmia na ausência de outras causas¹². Também tem sido descrita por alguns autores em modelos animais, a presença de hipersensibilidade a catecolaminas no coração transplantado desnervado, o que poderia ser um mecanismo potencializador no desencadeamento desse tipo de arritmias^{19,20}.

Outro aspecto relevante foi a incidência de bradicardia sinusal. Embora a etiologia da disfunção do nó sinusal pareça ser multifatorial, envolvendo principalmente fatores ligados ao ato cirúrgico (trauma, distorção cirúrgica do átrio, isquemia do nó sinusal, hipotermia do coração durante cirurgia, uso de amiodarona pré-transplante cardíaco), uma outra possibilidade seria a agressão devida à rejeição moderada e severa. A bradicardia sinusal teve baixa incidência nos pacientes sem rejeição, ou com rejeição leve e moderada, porém entre os pacientes com rejeição severa, esteve presente de forma significativa. Estes achados são compatíveis com os relatados anteriormente, demonstrando alta incidência de disfunção do nó sinusal na evolução precoce após transplante cardíaco, inclusive com valor prognóstico, sendo o pico de incidência na 2ª semana após transplante²¹.

Apesar da alta incidência de arritmias encontrada após transplante cardíaco, os pacientes não receberam medicação antiarrítmica, exceto nas taquicardias supraventriculares, porque o seu tratamento não está ainda definido, principalmente por ter sido descrito, recentemente, aumento da mortalidade com o uso de antiarrítmicos. Embora os resultados se refiram a drogas da classe IC, o princípio que permanece é o de que arritmias necessitam tratamento apenas quando são sintomaticamente significativas ou quando o benefício do tratamento é muito maior do que o risco²². O tratamento das arritmias objetiva, então, aliviar sintomas e prolongar a sobrevida.

Os dados deste trabalho devem ser analisados com algumas limitações. Não foi realizado estudo cinecoronariográfico nos pacientes transplantados concomitante com as biópsias e a possibilidade de doença coronária pós-transplante não foi totalmente descartada. De qualquer maneira, a incidência de doença coronária é baixa no 1º ano após transplante³. Também não foi analisada a complacência e o grau de relaxamento ventricular. Outra limitação diz respeito à sensibilidade da biópsia endomiocárdica. Sabe-se que o processo de rejeição pode ser focal, que podem ocorrer artefatos induzidos pela biópsia e pode haver variabilidade na interpretação, a despeito da escala padronizada²³. No entanto, a biópsia endomiocárdica ainda é o padrão para o diagnóstico de rejeição.

Concluimos que taquicardia supraventricular e extra-sístoles atriais estão relacionadas a grau moderado de rejeição, que não há relação entre a presença de extrasístoles ventriculares e rejeição ao coração transplantado e que bradicardia sinusal deve ser considerada su-

gestiva de rejeição severa, na ausência de outros fatores. Estes achados são relevantes pois poderiam auxiliar ao clínico no acompanhamento de pacientes submetidos a transplante cardíaco, quanto à associação de algumas arritmias com grau de rejeição do enxerto.

Referências

1. Kaye MP - The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation 1993. *Circulation* 1993;12: 541-8.
2. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E, Shumway NE - Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation* 1972; 45(suppl II): II-83.
3. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS et al - Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
4. Scott CD, Dark JH, McComb JM - Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1061-3.
5. Shumway NE, Lower RR - Transplantation of the hearts *Adv Surg* 1962; 2: 265-84.
6. Billingham ME - Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33:II-8.
7. Billingham ME, Cory NRB, Hamond ME et al - A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 587-93.
8. Zipes DP - Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Braunwald E. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th ed - Philadelphia, WB Saunders 1992; 667-725.
9. Romhilt Dw, Doyle M, Sagar KB et al - Prevalence and significance of arrhythmias in long-term survivors of cardiac transplantation. *Circulation* 1982; 1219-122.
10. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF - Chest pain in cardiac transplant recipients: Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1791-4.
11. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE et al - Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation* 1980; 63: 13 51 -6.
12. Schroeder JS, Berke DK, Graham AF, Rider AK, Harrison DC - Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1974; 33: 604-7.
13. Berke DK, Graham AF, Schroeder JS, Harrison DC - Arrhythmias in the denervated transplanted human heart. *Circulation* 1973; 47(supl III): 112-15.
14. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE - Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. *Lancet* 1974; 1: 821 -6.
15. Little RE, Kay N, Epstein AE et al - Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1989; 80(suppl III): 140-46.
16. Jacquet L, Ziady G, Stein K et al - Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 832-7.
17. Avitall B, Payne DD, Conolly RJ et al - Heterotopic heart transplantation: Electrophysiological changes during acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 1988; 7: 176-81.
18. Stinson EB, Tecklenberg PL, Hollingsworth JF, Jones KW, Sloane R, Rahmoeller G - Changes in left ventricular mechanical and hemodynamic function during acute rejection of orthotopically transplanted hearts in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 783-91.
19. Dempsey PJ, Cooper T - Supersensitivity of the chronically denervated feline heart. *Am J Physiol* 1968;215: 1245-9.
20. Ebert PA - The effect of norepinephrine infusion on the denervated heart. *J Cardiovasc Surg* 1968; 9: 414-9.
21. Machintosh AF, Cammichael DJ, Cory-Pearce R - Sinus node function in the first three weeks after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1982; 48: 584-8.
22. Akhtar M, Brethardt G, Camm AJ, et al - CAST and beyond implications of the cardiac arrhythmias suppression trial. *Circulation* 1990; 81: 1123-7.
23. Miller LW et al - Task Force 5: Complications of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 41-53.